Homeostasis y Control Fisiológico - Sesión 1

Qué es la Fisiología?

La fisiología es la ciencia que estudia las funciones, mecanismos y procesos físicos y químicos que sustentan la vida en los organismos vivos. Su objetivo principal es comprender cómo interactúan todos los componentes—desde las moléculas y células hasta los órganos y sistemas—para mantener el equilibrio del cuerpo.

Las enfermedades desde la fisiología se entiende como la fisiología alterada por la falla de los sistemas de regulación. Existen rangos fisiológicos que nos indican que es normal en cada especie.

El medio interno y la evolución del concepto

El medio interno es el conjunto de líquidos corporales (principalmente el líquido extracelular) que rodea a las células. Actúa como un entorno estable y protector del que las células obtienen nutrientes, oxígeno y hacia el cual desechan sus productos metabólicos.

El medio interno está compuesto por los fluidos fuera de las células (Líquido Extra Celular):

- Líquido intersticial: El líquido que baña directamente a las células en los tejidos
- Plasma sanguíneo: La porción líquida de la sangre que transporta sustancias.
- Linfa: Líquido que circula por los vasos linfáticos y ayuda a mantener el equilibrio de fluidos y la inmunidad.

El LEC está compuesto por: Na^+, Cl^-, Ca^{2+} y HCO_3^-

El concepto fue acuñado por Claude Bernard. En los organismos pluricelulares, el medio interno amortigua los cambios bruscos del exterior, permitiendo que las células sobrevivan y funcionen correctamente. El proceso mediante el cual el cuerpo mantiene este medio interno en un equilibrio estable se conoce como homeostasis. Los sistemas del cuerpo (como el sistema nervioso y el endocrino) trabajan en conjunto para regular el medio interno continuamente.

Otro concepto importante es la Homeocinesis, definido como el equilibrio en movimiento. Rechaza la “Estabilidad Estática”, es decir, las estructuras, como sangre y tejidos, están en continuo intercambio.

Ejemplos: el traspaso de calcio entre hueso y sangre y el intercambio de aminoácidos entre músculo y sangre.

Medio externo vs Medio interno

El Medio Externo es un entorno cambiante, es el entorno que rodea al organismo e incluye todos los factores físicos, químicos, biológicos y ambientales. Por otro lado el Medio Interno (LEC) es el fluido que baña y protege a las células. La barrera limitante entre ambos medios es la Piel y epitelios.
Las células no pueden salir del cuerpo a buscar comida. Por eso, el medio interno se encarga de recoger los nutrientes del medio externo y llevárselos hasta su puerta. Cuando las células usan los nutrientes para trabajar, producen "basura" o desechos que son tóxicos si se acumulan. El medio interno recoge esa basura para que el cuerpo la expulse al medio externo.
Ejemplo: El oxígeno entra por los pulmones al respirar. Pasa a la sangre y la sangre lo entrega al medio interno para que las células puedan respirar. El dióxido de carbono tras el uso del oxígeno en la respiración celular es desechado por las células al medio interno. Este desecho viaja por la sangre hasta los pulmones y lo sacamos del cuerpo al exhalar el aire. Así como los pulmones hay otros órganos que metabolizan y expulsan los desechos, como por ejemplo: Riñón e Hígado.

Densidad celular vs. volumen del LEC
El LEC (Líquido Extracelular) es el agua que rodea a las células. Como las células están tan apretadas, el espacio con líquido que hay entre ellas es poco. Hay muchas células para tan poco líquido. Como ese espacio con líquido es pequeño, no caben muchos nutrientes ni oxígeno almacenado ahí. Las cantidades de nutrientes que están listos para usarse de inmediato son mínimas. El espacio se ensucia en cuanto las células empiezan a trabajar y a tirar su "basura" (desechos y ácidos), por ende el líquido se contamina.
Por culpa de todo lo anterior, el cuerpo no puede tomarse un descanso. Para evitar que las células mueran, el cerebro (sistema nervioso) y las hormonas (sistema endocrino) tienen que trabajar juntos y sin parar. Entonces Las variables son constantes, pero las moléculas cambian continuamente.
La sangre que viene de los pulmones y el intestino llega cargada con oxígeno y nutrientes. Como en el LEC es poco, se crea un gradiente fuerte. Los nutrientes se mueven solos y a toda velocidad hacia el LEC para alimentar a las células y recoger los desechos para llevarlos a los órganos encargados de metabolizar y sacar del cuerpo estas sustancias tóxicas. A continuación el gradiente entre LEC y LIC:

LEC	***LIC***
El líquido que rodea a las células es	Está diseñado para proteger la

muy rico en sales. Aquí encontramos altas cantidades de: - Na+ (Sodio): Es la sal principal del exterior. Es vital para regular el volumen de agua en el cuerpo. - Cl- (Cloro): Siempre va de la mano con el sodio (juntos forman la sal de mesa). - Ca2+ (Calcio): Hay mucho afuera. Es necesario para que los huesos estén fuertes y para enviar señales rápidas.	maquinaria interna. Aquí encontramos altas cantidades de: - K+ (Potasio): Es el rey del interior celular. Mineral más importante dentro de la célula. - Mg+ (Magnesio): Ayuda a que las proteínas y la energía de la célula funcionen bien. - PO4- (Fosfato): Es clave para formar el ADN y el ATP (energía de la célula y costo de la homeostasis).

Organización del lecho capilar y distribución de fluidos.

La microcirculación es el circuito de los vasos sanguíneos más pequeños del cuerpo. Funciona en un orden muy estricto:

1- Arteriolas: Son tuberías pequeñas que traen la sangre limpia con oxígeno. Actúan como "llaves de paso" para controlar cuánta sangre entra.

2- Capilares: Son los vasos de intercambio. Aquí es donde los nutrientes salen de la sangre hacia el líquido que rodea a las células (LEC) y la basura entra a la sangre.

3- Vénulas: Son los tubos que recogen la sangre ya usada y con desechos para mandarla de regreso al corazón.

Al abrirse el camino en tantos vasos sanguíneos pequeños, la sangre frena de golpe. Esto es perfecto, porque le da tiempo suficiente a los nutrientes para salir y a los desechos para regresar a la sangre para llegar a los órganos que los excretaran.

La volemia es toda la sangre que hay en el cuerpo (unos 5 litros en un adulto). Cuando estás descansando, solo el 5% de toda tu sangre está metida en los capilares trabajando en el intercambio.

Las paredes de los capilares están hechas de endotelio. Funcionan como un colador: Deja pasar cosas pequeñas como el agua, el oxígeno y los iones (el sodio, el potasio y el cloro que vimos antes). Ellos cruzan la pared sin problemas para alimentar a las células. No deja pasar las proteínas, porque son moléculas gigantes. Las proteínas deben quedarse obligatoriamente dentro de la sangre. Esto es vital, porque las proteínas actúan como "esponjas" que retienen el agua dentro de los vasos para evitar edema (Acumulación excesiva de ultrafiltrado en el LIS. Esto se debe a Obstrucción venosa / linfática o hipoproteinemia).

Intercambio plasma-líquido intersticial

Para entender esto, primero debemos conocer a los dos "jugadores" y a las dos "fuerzas" que se enfrentan en este partido.
- Plasma: Es la parte líquida de la sangre que corre dentro de los capilares.
- Líquido Intersticial (LIS): Es el líquido que está afuera de los capilares, bañando directamente a las células. Este es el verdadero medio interno celular, el hogar real de las células.
- Presión Hidrostática: Es la fuerza del agua empujando hacia afuera. Imagina una manguera con agujeros: la presión del agua hace que el líquido quiera salir disparado del capilar.
- Presión Oncótica: Es la fuerza de las proteínas de la sangre. Como vimos antes, las proteínas son grandes y no pueden salir del capilar. Funcionan como una esponja magnética que atrae y retiene el agua hacia adentro del vaso.

El capilar es como un túnel largo. El líquido entra por un extremo (arterial) y sale por el otro (venoso). En el camino, las fuerzas cambian:
- Filtración (Extremo Arterial): ***P. Hidrostática > P. Oncótica***

Cuando la sangre entra al capilar desde las arterias, viene con mucha fuerza desde el corazón. La presión hidrostática (fuerza de salida) es mayor que la presión oncótica (fuerza de retención). Como resultado, el agua, el oxígeno y los nutrientes salen expulsados del capilar hacia el LIS para alimentar a las células. Esto se llama filtración.
- Reabsorción (Extremo Venoso): ***P. Oncótica > P. Hidrostática***

A medida que la sangre avanza hacia el final del capilar, ha perdido mucha agua y fuerza, por lo que la presión de empuje cae. Pero las proteínas siguen adentro, concentradas.
La batalla: Ahora la presión oncótica (fuerza de atracción de las proteínas) es mayor que la presión hidrostática (fuerza de salida).
El resultado: El capilar succiona el líquido de regreso, trayendo consigo el agua usada y los desechos de las células. Esto se llama reabsorción.
El 90% del líquido que salió al principio se logra reabsorber con éxito al final del capilar. El 10% restante se queda atrapado en el LIS. Ese 10% de líquido sobrante entra a unas tuberías de escape llamadas vasos linfáticos. Ese líquido pasa a llamarse linfa, y el sistema linfático lo limpia y lo devuelve a la sangre más adelante.
A todo este mecanismo de presiones se le conoce en medicina como la Ley de Starling.

Ruptura de fuerzas en el medio líquido

Las fuerzas se dividen en dos grupos: las que se basan en el empuje del agua (Hidrostáticas) y las que se basan en la atracción de las proteínas (Oncóticas, representadas con la letra griega pi π). El subíndice "c" significa

capilar (dentro del vaso sanguíneo) y el subíndice "i" significa intersticial (en el líquido que rodea a las células).

Las Fuerzas Hidrostáticas (Empuje de Agua)	***Las Fuerzas Oncóticas (Atracción de Proteínas)***
• Presión hidrostática capilar - Pc Es la fuerza de la sangre dentro del capilar. Empuja el líquido hacia afuera del vaso. Es la fuerza más fuerte en el extremo arterial. • Presión hidrostática intersticial - Pi Es la presión del líquido que ya está afuera, en el tejido. Teóricamente, intenta empujar el líquido hacia adentro del capilar.	• Presión oncótica capilar - π_c Es la fuerza de las proteínas que están atrapadas dentro de la sangre. Funciona como un imán que atrae el líquido hacia adentro del capilar. • Presión oncótica intersticial - πi Es la fuerza de las proteínas que logran escaparse al espacio de las células. Atrae el líquido hacia afuera del capilar.

Coeficiente de filtración - K_f

Representa la permeabilidad de la pared capilar. En palabras sencillas: es el tamaño y la cantidad de "agujeros" o "puertas" que tiene el colador del capilar.

- Si el K_f es alto (las puertas están muy abiertas), el líquido pasará con mucha facilidad.
- Si el K_f es bajo, el líquido tendrá dificultades para cruzar.

$$\text{Filtración Neta} = K_f \times [(P_c - P_i) - (\pi_c - \pi_i)]$$

Un resultado positivo indica filtración (salida de líquido del capilar), mientras que un resultado negativo indica reabsorción (entrada de líquido).
Normalmente, todas estas fuerzas se suman y restan perfectamente. El líquido sale, alimenta a la célula, vuelve a entrar, y el poquito que sobra se lo lleva el sistema linfático.
La ruptura del equilibrio ocurre cuando las fuerzas se descontrolan y la balanza se inclina por completo hacia la filtración (salida de líquido). Si sale muchísimo líquido al espacio de las células y los vasos linfáticos ya no dan abasto porque se llenaron a su máxima capacidad, el líquido se acumula en los tejidos. A esto en medicina se le conoce como edema (hinchazón de pies, manos o tejidos). Pequeño resumen a continuación!
- Transporte: Sistema Cardiovascular.
- Sustratos: Sistemas Digestivo y Respiratorio.
- Eliminación: Sistema Renal y Pulmonar.

- Meta Final: Mantener la sangre y el líquido intersticial en condiciones óptimas.

Mecanismos de control y retroalimentación - Sesión 1

Los componentes del control

El cuerpo usa tres piezas clave que se comunican entre sí todo el tiempo:

1. Sensores (Los vigilantes): Son receptores microscópicos distribuidos por todo el cuerpo. Su único trabajo es detectar cualquier cambio o desviación en el equilibrio normal (si sube la temperatura, si falta oxígeno, si cambia el pH o si falta agua).
2. Centro de Integración (El jefe que decide): Por lo general es una parte del cerebro (como el hipotálamo). Este centro recibe los datos del sensor, los compara con el nivel ideal que el cuerpo necesita y toma una decisión. Si todo está bien, no hace nada; si algo falló, planea una respuesta exacta.
3. Efectores (Los que trabajan): Son los músculos y las glándulas del cuerpo. Ellos no deciden nada; solo obedecen las órdenes del centro de integración para corregir el problema y regresar todo a la normalidad.

Estos participan en un ciclo llamado bucle de retroalimentación. El sensor avisa que algo cambió (Señal de Error: Diferencia entre el valor real y el ideal). El centro de integración procesa el aviso y manda una orden. El efector ejecuta la orden y corrige el problema. El sensor vuelve a medir el líquido, ve que todo regresó a la normalidad y le avisa al “jefe” para que “apague los motores” (Set Point: Valor fisiológico de Referencia). Si esta comunicación se corta aunque sea por unos minutos, el medio interno se contamina, los gradientes se destruyen y las células mueren rápidamente.

Este sistema puede funcionar de dos formas: apagando el estímulo (retroalimentación negativa) o aumentándolo (retroalimentación positiva).

Retroalimentación negativa

La retroalimentación negativa amortigua los cambios al contrarrestarlos. Por ejemplo, si afuera hace un calor extremo (medio externo), este mecanismo evita que la sangre se caliente, manteniendo tu temperatura interna estable a 37°C. ¿Cómo funciona? La respuesta que da el cuerpo logra disminuir o apagar el problema inicial que activó los sensores. Por ejemplo, si tienes mucha azúcar en la sangre (estímulo), el cuerpo libera insulina (respuesta). La insulina mete el azúcar a las células, por lo que el azúcar en la sangre baja. Al bajar el azúcar, los sensores se apagan porque el problema ya se resolvió. Evita el colapso sistémico porque no permite

que ninguna variable se vaya a un extremo peligroso que te cause la muerte.
La ganancia es una nota o calificación matemática que le ponemos a un sistema de control para saber qué tan bueno y eficiente es. Mide qué tan bien hace su trabajo el cuerpo para corregir un problema. Si un sistema tiene una ganancia alta, es un sistema "superpoderoso". Si tiene una ganancia baja, es un sistema más débil. Para calcular la ganancia, los fisiólogos usan dos conceptos clave:
- La Corrección: Es la cantidad de cambio que el cuerpo logró arreglar.
- El Error Remanente: Es el pequeño trozo de problema que el cuerpo no pudo solucionar y que se quedó sin corregir.
La fórmula matemática dice que la Ganancia = Corrección / Error Remanente.

Ejemplo: Imagina que la presión de tu sangre normal es de 100.
1. De repente, sufres un susto y tu presión se dispara hacia arriba hasta llegar a 140.
2. Tus sistemas de control (sensores y cerebro) se activan de inmediato para bajarla.
3. El sistema trabaja duro y logra bajar la presión hasta 102.

Hagamos la cuenta:
- La Corrección: El cuerpo logró bajar la presión desde 140 hasta 102. Es decir, corrigió 38 puntos.
- El Error Remanente: La presión ideal era 100, pero se quedó en 102. Faltaron 2 puntos para llegar a la perfección.
- La Ganancia: Dividimos la corrección entre el error (38 / 2 = 19). El sistema tiene una ganancia de 19. (Nota: En fisiología, para la retroalimentación negativa, este número se expresa en negativo, es decir, -19, porque el sistema actúa restando o yendo en contra del problema).

Retroalimentación positiva
En fisiología, "positiva" significa que el cuerpo apoya el cambio inicial y lo hace cada vez más grande. Si algo sube, el cuerpo hace que suba aún más.
¿Cómo funciona? La respuesta que da el cuerpo logra aumentar el estímulo original sobre los receptores. Esto crea un círculo vicioso: Ocurre un cambio. El cuerpo lo detecta y manda una señal para aumentarlo. Al aumentar, los sensores se activan más. El cuerpo manda una señal aún más fuerte. Esto se repite una y otra vez hasta que ocurre un "disparo" o evento final que detiene el ciclo por completo.
El nacimiento de una cría es el ejemplo clásico de este sistema en acción:

- El estímulo: La cría crece, baja y su cabeza empuja (estira) el cuello del útero de la madre.
- Los sensores: Los receptores de estiramiento del cuello uterino detectan la presión y mandan una señal rápida al cerebro.
- El centro de integración: El cerebro (el hipotálamo) recibe la señal y da una orden: liberar una hormona llamada oxitocina.
- Los efectores: La oxitocina viaja por la sangre y llega a los músculos del útero, ordenándoles que se contraigan fuertemente.
- El círculo vicioso: Al contraerse el útero, empuja la cría con más fuerza contra el cuello uterino. Esto activa más los sensores, el cerebro libera más oxitocina y el útero se contrae aún más fuerte.
- ¿Cómo se detiene? El ciclo se rompe de golpe cuando el bebé finalmente nace. Al salir el bebé, la presión en el cuello del útero desaparece por completo, los sensores se apagan y todo regresa a la normalidad.

+ A veces esta retroalimentación positiva no tiene señal para detenerse, desarrollando una patología.

Retroalimentación anticipativa (Feed-forward).

A diferencia de los sistemas anteriores que reaccionan cuando el problema ya ocurrió, este sistema se adelanta al futuro y se prepara antes de que el cambio suceda. El cuerpo utiliza procesos cognitivos (el pensamiento, la memoria y la vista) para adivinar qué es lo que va a pasar a continuación en el medio externo y prepara el medio interno para ese momento. El cerebro recuerda el pasado. Sabe perfectamente que "oler comida = comer" o que "amarrarse los tenis = correr". Gracias a la experiencia, el cerebro predice que vendrá una "señal de error" (como que se van a gastar los nutrientes o que los músculos van a necesitar más oxígeno) y ordena los cambios antes de que el cuerpo sufra. Al anticiparse, el cambio en el medio interno es suave y casi ni se nota, protegiendo la homeostasis con una eficiencia increíble.

Sistemas de control intrínseco vs. extrínseco.

- Control Intrínseco (Regulación Local): Ocurre cuando el mismo órgano o tejido se regula a sí mismo sin pedirle permiso al cerebro. Detecta un problema local y lo soluciona ahí mismo. Por ejemplo los esfínteres precapilares: Imagina que los músculos de tu brazo derecho están trabajando y se quedan sin oxígeno. Los esfínteres precapilares (que son como pequeñas válvulas o llaves de paso en los capilares de ese músculo) detectan la falta de oxígeno y se abren solos para que entre más sangre a ese músculo. El cerebro ni se enteró; el músculo lo resolvió por su cuenta.
- Control Extrínseco (Regulación Central): Es la coordinación central manejada por el sistema neuroendocrino (el cerebro y las hormonas). Aquí

el jefe supremo toma el control de todo el cuerpo para que todos los órganos trabajen en equipo por el bien común. Por ejemplo: Si tienes miedo porque un perro te persigue, el cerebro manda una señal general (adrenalina) a todo el cuerpo para que el corazón lata más rápido y los pulmones se abran.

Dinámica de la Patología

La enfermedad se define exactamente como la interrupción de la constancia del medio interno. El error puede ser debido a errores genéticos o celulares (origen interno), o debido a la entrada de virus y bacterias (agentes biológicos), los golpes o el frío extremo (físicos), y los venenos o la contaminación (químicos). La patología es la homeostasis rota o alterada. Los rangos deben andar más o menos en:

- Temperatura: 37,9 – 39,9 °C
- pH Arterial: 7,32 – 7,48
- Glucosa: 70 – 110 mg/dL.

Como el espacio alrededor de las células es chiquito, si los sistemas se detienen pasa lo siguiente: La basura se acumula: Se llena de CO_2, urea y ácidos (acidosis). La comida se acaba: El oxígeno y el azúcar desaparecen de inmediato. El colapso final: Al no haber oxígeno, la célula se queda sin energía (ATP). Sin energía, la Bomba de Sodio-Potasio se apaga. Al apagarse la bomba, el sodio y el agua se meten a la fuerza a la célula, esta se infla (edema celular) y explota.

Para evitar esa tragedia, el cuerpo usa a sus dos jefes para acondicionar el líquido sin parar: - Sistema Nervioso: Es el rápido. Manda señales eléctricas como un rayo a un lugar exacto (por ejemplo, mover un músculo ya).

- Sistema Endocrino: Es el lento pero duradero. Manda hormonas por la sangre para controlar el metabolismo de todo el cuerpo en general.

Arquitectura del Plasmalema y el Modelo de Mosaico Fluido - Sesión 2

La membrana celular y el plasmolema

Los fosfolípidos son grasas esenciales que estructuran las membranas celulares, funcionando como una barrera selectiva que protege a la célula y controla el flujo de sustancias. Según el modelo propuesto por Singer y Nicholson en 1972, el plasmolema está compuesto por una doble capa de estos lípidos. Se organizan como un "sándwich": las cabezas que toleran el agua (hidrofílicas) apuntan hacia los bordes, mientras que las colas que la repelen (hidrofóbicas) quedan resguardadas en el centro.

Intercaladas en esta estructura hay diversas proteínas. Algunas la cruzan por completo para funcionar como vías de transporte de nutrientes, mientras que otras permanecen adheridas a la superficie. Toda esta barrera no es rígida, sino que actúa como un "mar" fluido donde las proteínas logran desplazarse y navegar lateralmente según lo requiera la célula.

El agua

El agua constituye la mayor parte de nuestro cuerpo y funciona como el medio líquido indispensable para que las moléculas se desplacen e interactúen. En este escenario ocurren las reacciones vitales, las cuales son dirigidas por las enzimas al unirse con sus respectivos sustratos. Gracias al agua, ambos componentes pueden flotar libremente, colisionar y acoplarse para cumplir su función.

El comportamiento de cualquier molécula depende de su afinidad con el agua, dividiéndose en dos grupos:

- Hidrosolubles (polares): Poseen cargas eléctricas, por lo que el agua se mezcla con ellas, las disuelve y las transporta fácilmente, como ocurre con la sal o el azúcar.
- Hidrofóbicas (apolares): Carecen de carga eléctrica, razón por la cual el agua las repele, impidiendo su disolución y obligándolas a agruparse entre sí, como las grasas.

Esta dinámica se debe a que el agua es una molécula polar, con un extremo positivo y otro negativo. Por afinidad física, el agua se vincula perfectamente con sustancias que también presenten polos eléctricos (hidrosolubles) y descarta a las moléculas neutras sin carga (hidrofóbicas).

Los fosfolípidos

Los fosfolípidos poseen una propiedad anfipática, lo que significa que tienen una doble afinidad. Su estructura consta de cabezas hidrofílicas (polares) que interactúan con el agua y de colas hidrofóbicas (apolares) formadas por grasa que la repelen. Esta dualidad les permite crear una interfase, es decir, una frontera de separación entre el entorno de grasa interno que forman las colas y los medios acuosos que rodean a la célula, conocidos como Líquido Intracelular (LIC) y Líquido Extracelular (LEC).

Cuando se encuentran en un medio acuoso, los fosfolípidos se organizan de manera espontánea. Por leyes físicas y químicas, sin gastar energía, las colas se esconden entre sí para huir del agua mientras las cabezas se orientan hacia el líquido, autoensamblándose para dar origen a la membrana celular.

Los fosfolípidos no están repartidos al azar; la célula acomoda tipos específicos de fosfolípidos en cada lado de la membrana según la función que necesitan cumplir:

- En la cara externa (mirando al exterior celular - LEC): Se colocan principalmente la fosfatidil-colina y la esfingo-mielina. Su presencia allí ayuda a la célula a interactuar con el entorno, recibir señales de afuera y protegerse.
- En la cara interna (mirando al interior de la célula - LIC): Se concentran la fosfatidilserina, el fosfatidil-inositol y la fosfatidil-etanol-amina. Tener estos fosfolípidos específicos adentro funciona como "letreros" para activar procesos internos, como enviar señales de alerta si la célula está dañada o ayudar a que el esqueleto interno de la célula se sujete a la membrana.

Para qué sirve toda esta estructura en el día a día de la célula?

- Soporte Estructural: Son las paredes de la célula. No solo forman el límite exterior de la célula misma, sino que también construyen las paredes de las organelas.
- Barrera Selectiva: Debido a que el centro de la membrana es de grasa, las moléculas grandes o los iones (partículas con carga eléctrica) no pueden cruzar por sí solos. Esto obliga a la célula a tener un control estricto: si algo quiere pasar, necesitará obligatoriamente la ayuda de un transportador o canal (un transporte mediado).
- Formación de Interfase: Permiten que coexistan de forma estable dos mundos completamente opuestos: el interior grasoso y aislado de la membrana con los fluidos líquidos y acuosos que inundan tanto el interior como el exterior de la célula.

El colesterol en la membrana celular

Su trabajo es actuar como el "regulador de firmeza" de la célula al acomodarse en los espacios vacíos de la bicapa. Químicamente, el colesterol tiene una estructura rígida en forma de anillos planos. Estos anillos se alinean y se "pegan" (mediante fuerzas químicas débiles) a las colitas de grasa de los fosfolípidos. Al unirse a ellas, les quita un poco de libertad de movimiento. Cuando hace calor, los fosfolípidos tienden a separarse y volverse demasiado líquidos (lo que haría que la célula se desarmara). El colesterol, al estar enlazado a las colas, las sujeta y mantiene la membrana firme y estable. Cuando hace frío, los fosfolípidos tienden a apretarse tanto que podrían congelarse y cristalizarse (formando "agregados" rígidos). El colesterol se interpone como una cuña entre ellos, impidiendo que se junten demasiado y logrando que la membrana siga siendo fluida.

Fluidez y Movimiento Lateral

Los fosfolípidos tienen energía cinética (energía de movimiento) debido a la temperatura corporal, desplazándose libremente de forma lateral dentro de

su misma capa. El flip-flop es el movimiento en el que un fosfolípido intenta saltar de la capa de afuera a la capa de adentro (o viceversa).
Esto es extremadamente raro y limitado de forma espontánea por una razón física: para cambiar de capa, la cabeza del fosfolípido (que ama el agua) tendría que cruzar a la fuerza por todo el centro de la membrana (que es pura grasa que repele el agua). Al agua y a la grasa no les gusta mezclarse, así que esa barrera impide el paso. Para que ocurra un flip-flop, la célula tiene que gastar energía y usar enzimas especiales que funcionen como "ascensores".
Las proteínas incrustadas en la membrana tampoco están estáticas. Ellas también aprovechan la fluidez de la grasa para realizar un movimiento lateral. Esto les permite viajar por la superficie de la célula para encontrarse con otras proteínas y cumplir funciones en equipo.
Las balsas lipídicas (o lipid rafts) son pequeños microdominios, es decir, pequeños "parches" rígidos que flotan juntos en medio de ese mar de grasa más líquido. Están hechos de una concentración muy alta de colesterol y un tipo especial de lípido (esfingolípidos). La balsa lipídica funciona como una zona de reunión para las proteínas: las atrapa y las mantiene juntas en un solo lugar. Debido a que tienen muchísimo colesterol y grasas más pesadas y apretadas, estas balsas son más rígidas y menos fluidas que el resto de la membrana.
Son los puntos perfectos para recibir mensajes de fuera de la célula (como hormonas o virus). Al estar todas las proteínas receptoras juntas en la balsa, la célula puede captar el mensaje y responder de inmediato.

El glucocálix
Es la cubierta externa de la membrana plasmática (plasmolema) formada por cadenas laterales de carbohidratos. Compuesto por: Glucoproteínas y Glucolípidos. Las funciones a continuación:
- Identifica señales: Las antenas de azúcar del glucocálix funcionan como receptores, Cuando una hormona o un nutriente viaja por el cuerpo, se acopla a estos azúcares para que la célula capte el mensaje y sepa qué debe hacer.
- Marca antígenos: Un "antígeno" es cualquier sustancia que el sistema inmunitario puede detectar. El glucocálix le muestra al Sistema Inmune las credenciales de la célula. Gracias a esto, tus glóbulos blancos (defensas) lo escanean, ven que es tuyo y no lo atacan. Si entra una bacteria con un glucocálix diferente, la reconocen de inmediato como enemiga.
- Individualidad biológica: Es la "huella digital" única de cada persona. El glucocálix varía de un individuo a otro. Como vimos antes, el ejemplo perfecto es tu tipo de sangre (A, B, O), el cual está determinado puramente por el tipo de azúcares que tienes en el glucocálix de tus glóbulos rojos.

- Lubricación: También esta área se encarga de mantener a la célula a salvo de daños externos. l estar hecho de azúcares, el glucocálix tiene la capacidad de atraer y retener mucha agua, volviéndose una capa gelatinosa y resbaladiza. Esto ayuda a que las células (como los glóbulos rojos en los vasos sanguíneos o las células del intestino) resbalen.
- Barrera protectora: Es una defensa física y química. Protege a la membrana plasmática contra agresiones del entorno, como cambios de acidez (pH), enzimas que intenten destruirla o el ataque directo de toxinas y bacterias.
- Microambiente especializada: Al ser una red densa como una esponja, el glucocálix puede "atrapar" y concentrar de forma selectiva ciertos iones o enzimas necesarias justo en la superficie de la célula. Esto crea un espacio ideal (un microambiente) para que ocurran funciones específicas

Biofísica del Flujo y Difusión Simple – Sesión 2

Introducción a la biofísica del flujo

El flujo, representado con la letra *J*, es la cantidad de una sustancia que cruza un área determinada en un tiempo específico. Lo clave aquí es que para que haya flujo, se necesita un "motor": una energía potencial. Las moléculas se mueven porque hay una fuerza acumulada que las empuja a desplazarse.

El principio de espontaneidad establece que las moléculas se desplazan de manera espontánea desde regiones de alta energía libre hacia regiones de baja energía libre. La termodinámica tiene una regla de oro: a la naturaleza no le gusta gastar energía si puede evitarlo.

- Energía Libre: las moléculas están muy juntas, chocando y bajo mucha presión.
- Movimiento Espontáneo: Las moléculas siempre se moverán solas (de forma espontánea) desde donde están muy estresadas/amontonadas (alta energía libre) hacia donde están relajadas y tienen espacio (baja energía libre).

El objetivo termodinámico de esto es buscar la estabilidad: el sistema se mueve para que la energía potencial caiga al mínimo. Por eso se dice que el flujo espontáneo siempre va "cuesta abajo" (a favor de gradiente).

En fisiología, la fuerza conductora (driving force) es el gradiente neto (la suma de fuerzas eléctricas y químicas) que impulsa a un ion o molécula a moverse a través de una membrana celular. No depende de una sola cosa, sino de la suma de tres factores principales que forman el potencial electroquímico:

- Concentración: Cuántas moléculas hay de un lado versus el otro (el gradiente químico). Las moléculas van de donde hay más a donde hay menos.
- Presión: Si empujas un líquido de un lado, este se moverá hacia el lado donde haya menos presión (como cuando aprietas una jeringa).
- Voltaje: Como las células tienen cargas eléctricas, el voltaje atrae o repele a los iones (las cargas opuestas se atraen, las iguales se repelen; el gradiente eléctrico).

Equilibrio vs. Estado Estacionario

- Equilibrio Termodinámico: Es cuando la diferencia de energía entre el adentro y el afuera de la célula es cero. Las moléculas no se quedan quietas, pero si entra una, sale otra. Si esto no se da, el flujo neto es nulo. Una célula viva nunca está en equilibrio termodinámico. Si la célula llega al equilibrio, significa que los gradientes se perdieron y la célula murió.
- Estado Estable (Steady State o Homeocinesis): Es el estado real en el que viven nuestras células. Significa que las cosas (como los niveles de sodio, potasio, glucosa o voltaje) se mantienen constantes en el tiempo, pero no porque no haya fuerzas, sino porque la célula trabaja para mantenerlos fijos. El flujo pasivo (moléculas que se escapan por difusión) es contrarrestado exactamente por el flujo activo (máquinas moleculares que las vuelven a meter o sacar). Este estado requiere un aporte continuo de energía (ATP).

Concentración, presión y voltaje

- El Gradiente Químico (Concentración): La concentración de moléculas crea una diferencia de densidad en el espacio. Debido al movimiento natural, caótico y aleatorio de las partículas—proceso llamado difusión—, se genera un flujo neto de sustancias. Este movimiento ocurre de manera espontánea desde las regiones donde hay una mayor cantidad de soluto hacia zonas con más espacio.
- La Presión: La presión es una fuerza física que actúa como energía potencial acumulada. Esta fuerza se origina por el impacto constante de los millones de moléculas que chocan y rebotan contra una superficie, como las paredes de un vaso sanguíneo o la propia membrana de la célula. A mayor cantidad de choques en un espacio, mayor será la fuerza de empuje acumulada en ese punto.
- El Voltaje (Gradiente Eléctrico): El voltaje es la fuerza eléctrica que empuja o frena a las partículas con carga (los iones). Funciona bajo la ley de que las cargas opuestas se atraen y las iguales se repelen, y tiene el poder de mover los iones sin importar si van a favor o en contra de su concentración química. En el cuerpo humano esto es vital, ya que

prácticamente todas las células vivas mantienen un potencial eléctrico (un voltaje) constante a través de sus membranas para poder funcionar.

Formas de Difusión

Difusión simple

La difusión simple es el movimiento neto de partículas que viajan a favor de un gradiente, es decir, se desplazan de forma natural desde una zona de mayor concentración hacia una de menor concentración. Este proceso es completamente pasivo y ocurre sin consumo de energía metabólica (ATP), ya que el impulso proviene exclusivamente de la energía cinética intrínseca, que es el movimiento propio y constante que poseen las moléculas.
Para cruzar la membrana celular por esta vía, las sustancias utilizan dos rutas principales: atraviesan directamente la bicapa lipídica (si son grasas o gases pequeños) o pasan a través de poros o canales diseñados en la membrana para permitir el flujo de agua e iones.
La membrana celular permite el paso de alguna sustancias (permeabilidad selectiva):

- Permeables= liposolubles y apolares.
- Impermeables= iones y moléculas polares grandes.

Difusión facilitada

La difusión facilitada mediante transportadores (carriers) es un tipo de transporte pasivo donde proteínas integrales mueven solutos a favor de su gradiente electroquímico sin gastar energía, pero de una forma mucho más lenta y específica que los poros abiertos.
Mecanismo y Dinámica de Cambio Conformacional
Los carriers no son conductos estáticos. Funcionan mediante el modelo de "llave-cerradura" a través de transformaciones alostéricas (cambios de forma) reversibles. El ciclo ocurre cuando el soluto se une a un sitio específico de la proteína; esta unión desencadena un cambio tridimensional que cierra el transportador de un lado de la membrana y lo abre hacia el lado opuesto, exponiendo y liberando el soluto de forma alternativa entre el exterior y el interior celular.

Estereospecificidad y Competencia

Debido a la configuración tridimensional exacta de su sitio de unión, estos transportadores poseen estereospecificidad, es decir, la capacidad de distinguir entre isómeros químicos basándose únicamente en su forma espacial.

Sin embargo, moléculas con estructuras muy similares (análogos) pueden unirse al mismo sitio activo. Esto genera una inhibición competitiva: dos sustancias diferentes compiten por el transportador simultáneamente, lo que disminuye la tasa de transporte de la sustancia original de manera proporcional a la ocupación del transportador por el competidor.

Cinética de Saturación (V_{max} y K_m)

A diferencia de la difusión simple, la difusión facilitada está limitada por un número finito de proteínas en la membrana, lo que genera una cinética de saturación:

- Velocidad Máxima (V_{max}): Es el punto donde el 100% de los carriers disponibles están ocupados por el soluto al mismo tiempo. Una vez alcanzado este límite, aunque se aumente el gradiente de concentración, la velocidad de transporte no aumentará más.
- Afinidad (K_m): Es la constante de Michaelis-Menten, definida matemáticamente como la concentración de soluto necesaria para alcanzar la mitad de la velocidad máxima (1/2 V_{max}). Una Km baja indica que el transportador tiene una alta afinidad por su soluto, ya que necesita muy poca concentración para trabajar a media marcha.

Simple vs facilitada

Característica	Difusión Simple	Difusión Facilitada
Tipo de Cinética	No Saturable	Saturable
Comportamiento Gráfico	Crecimiento lineal y proporcional a la fuerza impulsora.	Curva hiperbólica característica que se aplana al final.
Dependencia de Proteínas	No depende de proteínas mediadoras.	Depende de proteínas transportadoras (carriers).
Límite de Velocidad (V_{max})	No tiene límite físico teórico (depende solo del área de superficie).	Tiene un límite (V_{max}) cuando el 100% de los transportadores se ocupan.
Efecto de Aumentar el Gradiente	El flujo neto sigue aumentando indefinidamente.	Al llegar a la V_{max} aumentos en el gradiente no aumentan la velocidad.
Constante de Afinidad (K_m)	No aplica (no hay sitios de unión).	Sí aplica: Concentración necesaria para alcanzar la mitad de la velocidad máxima (1/2 V_{max})
Significado de la K_m	No posee.	A menor Km, mayor afinidad del transportador.

Ósmosis y fuerzas de Starling – Sesión 2

La ósmosis es el movimiento espontáneo del agua a través de una membrana para ir a rescatar y diluir al lado que está más lleno de solutos atrapados.
Para que ocurra la ósmosis sí o sí se necesitan dos condiciones:
- Membrana semipermeable: Es una pared selectiva. Tiene que ser como un colador que deja pasar el agua libremente, pero le prohíbe el paso a los solutos.
- Solutos no difusibles (impermeables): Si los solutos pudieran cruzar la membrana, ellos se moverían solos por difusión simple para repartirse por igual. Pero como están atrapados y no pueden cruzar, obligan al agua a moverse para hacer el trabajo de equilibrio.

Presión Osmótica vs. Oncótica
- Presión Osmótica (General): Es la fuerza ejercida por cualquier soluto (como el sodio, el potasio o la glucosa). Es la que controla cuánta agua entra o sale de tus células en general.
- Presión Oncótica (o Coloidosmótica): Es la fuerza de atracción de agua producida exclusivamente por las proteínas (principalmente una llamada albúmina).

Equilibrio de Gibbs-Donnan
Es un fenómeno físico-químico que ocurre cuando hay proteínas cargadas negativamente atrapadas en un lado de la membrana (aniones fijos) que no pueden cruzarla. Al no poder moverse, estas proteínas alteran la distribución de los iones pequeños (como el sodio o el cloro) que sí pueden pasar libremente. Esto genera dos consecuencias principales:
- Consecuencia Iónica: El compartimento de las proteínas atrae y retiene más cargas positivas para equilibrar su negatividad, provocando que la concentración de cationes en el interior sea mayor que en el exterior.
- Consecuencia Osmótica: Al sumar las proteínas atrapadas más todos los iones extra retenidos, ese lado de la membrana acumula una mayor cantidad de partículas totales, lo que inevitablemente atrae más agua por ósmosis.

Hipótesis de Starling
El cuerpo necesita sacar agua de la sangre para llevarle nutrientes a las células, pero también necesita regresar esa agua a las venas para que el circuito continúe. Eso se logra mediante el balance de 4 fuerzas:

- Presión hidrostática capilar - Pc
- Presión oncótica capilar - π_c

Es la fuerza de la sangre dentro del capilar. Empuja el líquido hacia afuera del vaso. Es la fuerza más fuerte en el extremo arterial.

- Presión hidrostática intersticial - Pi
  Es la presión del líquido que ya está afuera, en el tejido. Teóricamente, intenta empujar el líquido hacia adentro del capilar.

Es la fuerza de las proteínas que están atrapadas dentro de la sangre. Funciona como un imán que atrae el líquido hacia adentro del capilar.

- Presión oncótica intersticial - πi
  Es la fuerza de las proteínas que logran escaparse al espacio de las células. Atrae el líquido hacia afuera del capilar.

La ecuación del flujo (Q_f)

$$Q_f = K_f \cdot [(P_c - P_i) - (\pi_c - \pi_i)]$$

El Veredicto: Si al restar las fuerzas que empujan hacia afuera menos las que chupan hacia adentro el resultado es positivo (+), hay filtración (el agua sale). Si es negativo (-), hay reabsorbción (el agua entra).

Dinámica Microvascular y el Equilibrio Linfático

- Extremo Arterial: Como la sangre viene del corazón con fuerza, la presión hidrostática es alta (Pc = 35). Como gana el empuje, ocurre filtración.
- Extremo Venoso: A medida que la sangre avanza, pierde fuerza (Pc = 15). Ahora ganan las proteínas que chupan agua (πc = 25), por lo que ocurre reabsorbción.
- El balance: El 90% del agua que sale en la arteria regresa en la vena. El 10% restante se queda en el tejido y es recogido por el sistema linfático para que no te inundes.

Fisiopatología del Edema (Cuando el equilibrio se rompe)

El edema es la acumulación excesiva de líquido en los tejidos (hinchazón). Ocurre cuando la filtración le gana por goleada a la reabsorción debido a 4 fallas mecánicas:

1. Aumento de Pc (Alta presión de empuje): Ocurre por hipertensión, insuficiencia cardíaca o vendajes apretados. Al haber demasiada fuerza de empuje, sale más agua de la que puede regresar.
2. Disminución de πc (Falta de proteínas): Si el hígado falla (no fabrica albúmina) o el riñón falla (la tira en la orina), la sangre pierde su capacidad de "chupar" el agua de regreso.

3. Aumento de Permeabilidad: En una inflamación (por histamina), las paredes del vaso se abren. Las proteínas se escapan al tejido y se llevan el agua con ellas.
4. Bloqueo Linfático: Si las tuberías linfáticas se tapan, ese 10% de líquido extra no se drena y se acumula.

Casos Clínicos en Veterinaria

"Brisket Disease" (Mal de altura en bovinos)

- ¿Qué pasa? Las vacas que suben a mucha altitud sufren por la falta de oxígeno (hipoxia).
- La cadena de eventos: Menos oxígeno → los pulmones se defienden cerrando sus arterias (vasoconstricción pulmonar) → sube la presión en el pulmón → el lado derecho del corazón se agota y falla → la sangre se estanca en el cuerpo aumentando la Pc sistémica → EDEMA.
- Resultado visible: Se les hincha horriblemente el pecho (región ventral/pectoral).

Reticulo-peri-carditis Traumática (Fierro en el corazón)

- ¿Qué pasa? Una vaca se traga un clavo o alambre, este perfora el estómago, cruza el diafragma y pica el corazón.
- La cadena de eventos: El piquete genera una infección con pus alrededor del corazón (exudado pericárdico) → el corazón está comprimido y no puede llenarse de sangre → la sangre se acumula "hacia atrás" en las venas del cuerpo → aumenta drásticamente la Pc capilar → EDEMA.

La Bomba de Sodio-Potasio como Salvador Celular

Las células no explotan debido al equilibrio de Gibbs-Donnan (las proteínas internas que jalan agua). La célula contrarresta esta física usando la Bomba Na+ / K+ -ATPasa:

- Saca activamente 3 Sodios (Na+) e introduce 2 Potasios (K+) gastando ATP.
- Al sacar 3 cargas y meter solo 2, hay una pérdida neta de solutos dentro de la célula.
- Como el sodio sale, el agua lo sigue hacia el exterior por ósmosis. Esta bomba es el regulador que evita que la célula se hinche y estalle (lisis).

El Vínculo Vital: Ley de Fick vs. Ley de Starling

Para mover Solutos (Nutrientes/Gases) Se usa la Ley de Fick. El motor es el gradiente químico (concentración) y se mueven por difusión.

Ley de Fick ($J = P \cdot A \cdot \Delta C$).

Para mover Fluidos (Agua/Solvente): Se usa la Ley de Starling. El motor es el balance de presiones mecánicas (hidrostática vs oncótica).

$$Q_f = K_f \cdot [(P_c - P_i) - (\pi_c - \pi_i)]$$

La filtración de fluidos (Starling) genera la corriente de agua que arrastra y ayuda a que los solutos se muevan y difundan más rápido (Fick) entre las células.

Biofísica del Transporte Activo – Sesión 3

Bioenergética del Transporte contra gradiente (transporte activo)
El transporte activo es el proceso fisiológico mediante el cual las células mueven sustancias (iones y moléculas) a través de su membrana en contra de un gradiente de concentración. Dado que las partículas se desplazan de una zona de menor a una de mayor concentración, este mecanismo requiere un gasto de energía, generalmente en forma de ATP.
Este transporte tiene clasificación activa primaria y activa secundaria.

- Transporte activo primario: La energía se deriva directamente de la hidrólisis del ATP mediante proteínas-bomba o ATP-asas.
- Transporte activo secundario: el soluto se mueve cuesta arriba acoplado al flujo cuesta debajo de un ion. (normalmente Na+). Una molécula aprovecha el impulso de otra para que le dé "un aventón", utilizando la energía que ya estaba acumulada en el sistema.

La Bomba Na+ / K+ ATP-asa
Pasos:
1- Saca 3 iones de Sodio (Na+): Agarra el sodio que se ha ido colando al interior de la célula y lo empuja hacia afuera, obligándolo a ir a donde ya está lleno de sodio.
2- Mete 2 iones de Potasio (K+): Atrapa el potasio del exterior y lo mete a la fuerza a la célula.
3- Cobra 1 ATP: Para poder hacer este doble esfuerzo físico en contra de la corriente, la proteína "quema" o gasta una molécula de energía ATP.

Estructura molecular y cuaternaria de la bomba Sodio-Potasio.

1. Subunidad Alfa

Es la parte de la bomba que realiza el trabajo mecánico y químico directo. Se le llama funcional porque es donde ocurren las reacciones clave:

- Sitio de unión para Na+ y K+: Es la pieza que atrapa físicamente a los 3 iones de sodio en el interior de la célula y, tras cambiar de forma, atrapa los 2 iones de potasio en el exterior.
- Hidrólisis del ATP: Actúa como una enzima (ATPasa). Rompe el ATP celular para liberar la energía necesaria. Esta energía tuerce la estructura de la propia subunidad Alfa, permitiendo que los iones se muevan en contra de su gradiente de concentración.

2. Subunidad Beta

Aunque no transporta los iones directamente ni rompe el ATP, la subunidad alfa sería completamente inútil sin ella:

- Anclaje a la membrana: Funciona como un soporte estructural. Asegura que todo el complejo se ensamble de manera correcta en la arquitectura de la membrana celular y ayuda en su viaje (tráfico celular) desde donde se fabrica (retículo endoplásmico) hasta la superficie de la célula.
- Modulación de la afinidad: Actúa como un sintonizador. Al interactuar con la subunidad Alfa, altera sutilmente su forma para calibrar con qué tanta fuerza o facilidad se van a pegar o soltar los iones de sodio y potasio en cada etapa del ciclo.

Propiedad Electrógena de la Bomba (El impacto eléctrico)

- Polarización Eléctrica: Al estar sacando más cargas positivas de las que entran, la bomba "polariza" la membrana celular, creando dos polos distintos: la cara externa queda positiva y la cara interna queda negativa.
- Genera el potencial de reposo: Esta diferencia de voltaje entre el adentro y el afuera es lo que en fisiología se conoce como potencial de membrana en reposo.
- Base para la excitabilidad: Esta polaridad (positivo afuera, negativo adentro) es la condición obligatoria para que los tejidos excitables funcionen. Las neuronas necesitan este gradiente eléctrico para poder disparar impulsos nerviosos y comunicarse entre sí, y el tejido muscular lo requiere para poder iniciar la contracción. Sin esta propiedad electrógena de la bomba, el sistema nervioso y los músculos colapsarían instantáneamente.

Mecánica física y cinética de la bomba

Explica el "cómo" se mueve físicamente la proteína para lograrlo y de qué depende su rapidez.

1. Modelo de Puerta Giratoria (Alternating-Access)

Las proteínas transportadoras no son túneles abiertos (si lo fueran, las sustancias entrarían y saldrían sin control). Funcionan mediante un mecanismo de acceso alternante.

- Significado: La bomba tiene una "boca" o sitio de unión que nunca está abierto a ambos lados de la célula al mismo tiempo.
- Cómo funciona: Primero, la bomba se abre hacia el interior de la célula para recibir al sodio. Luego, se cierra por completo y se abre únicamente hacia el exterior para soltarlo y recibir al potasio. Es exactamente como una puerta giratoria de un edificio: entras por un lado, la puerta gira, y sales por el otro, manteniendo el aislamiento entre el adentro y el afuera.

2. Activación por Fosforilación: El impulso unidireccional

Este punto explica qué es lo que hace que la "puerta" gire. La proteína no se mueve sola; necesita un empujón físico.

- Significado: Cuando el ATP se rompe, le transfiere un grupo fosfato directamente a la subunidad Alfa de la bomba (este proceso se llama fosforilación).
- El cambio estructural: Pegar ese fosfato es como activar un resorte de alta energía. Provoca una repulsión de cargas químicas dentro de la proteína que la obliga a cambiar drásticamente de forma (el cambio conformacional).
- ¿Por qué dice "irreversible"? En el contexto del ciclo celular normal, este paso funciona como un trinquete o rueda de escape (mecanismo de relojería): obliga al sistema a moverse en un solo sentido. Asegura que el sodio sea impulsado con fuerza hacia afuera y que el proceso no se eche hacia atrás de manera accidental, garantizando la eficiencia energética.

3. Factores que determinan la velocidad

La bomba no trabaja siempre a la misma velocidad; funciona como una línea de producción en una fábrica y su rendimiento total depende del tiempo que toma cada sub-proceso:

- Tiempo de unión: Qué tan rápido los iones (Na+ o K+) encuentran sus sitios específicos dentro de la proteína y se encajan en ellos. Si hay poco sodio adentro, la bomba se ralentiza porque tarda más en "llenarse".
- Rotación de la proteína: El tiempo físico que le toma a la estructura molecular torcerse y cambiar de forma tras recibir el fosfato.

- Liberación del soluto: Qué tan rápido se desprenden los iones una vez que la puerta se abre al otro lado.

Si cualquiera de estos tres pasos se retrasa (por ejemplo, por bajas temperaturas que congelan el movimiento molecular, o por la presencia de toxinas que bloquean los sitios de unión), toda la velocidad de la bomba disminuye, afectando directamente la homeostasis y el equilibrio osmótico celular.

Mantenimiento del Volumen Celular (El control de la presión interna)

Esta columna explica un problema físico grave que tienen todas las células vivas y cómo la bomba lo resuelve:

- El problema de las proteínas atrapadas: El interior de la célula está lleno de proteínas. Estas proteínas tienen carga eléctrica negativa y, debido a su gran tamaño, no pueden salir a través de la membrana (están secuestradas). Como las cargas opuestas se atraen, estas proteínas actúan como imanes que jalan cationes (iones positivos como el Na+ y el K+) hacia el interior. Al acumularse tantos iones adentro, se genera una alta concentración de solutos que, por ósmosis, induce una entrada masiva y constante de agua.
- La solución de la bomba: Si el agua entra sin freno, la célula estallaría. Aquí es donde la bomba Na+/K+ entra al rescate: al sacar activamente 3 iones de sodio por cada 2 de potasio que mete, está expulsando continuamente "piezas de soluto" hacia el exterior. Al disminuir la concentración de solutos internos, fuerza electroquímicamente al agua a salir o a no entrar en exceso.
- La consecuencia fatal (Lisis celular): Si la bomba se detiene (por falta de oxígeno, veneno o muerte celular), el equilibrio se rompe inmediatamente. El agua entra sin control debido a la presión osmótica de las proteínas, la célula se hincha como un globo y ocurre la lisis celular (se rompe y muere).

Otras Bombas Primarias (Ca2+ y H+)

Existen otros sistemas de transporte activo primario que consumen ATP directamente para mover iones en contra de gradientes de concentración.

1- Ca+2 ATP- asa (Bomba de Calcio)

El calcio es un interruptor celular muy potente; si hay demasiado calcio libre en el citosol, la célula se activa o entra en apoptosis (muerte celular programada). Por eso, esta bomba trabaja para mantener la concentración de calcio citosólico baja.

- SERCA (Bomba de Calcio del Retículo Sarco/Endoplásmico): Es una versión específica de esta bomba que se encuentra en las células

musculares. Su trabajo es "secuestrar" o meter todo el calcio flotante dentro de un saco interno (el retículo sarcoplásmico). Al retirar el calcio del citosol, los filamentos musculares se separan, permitiendo la relajación muscular después de una contracción.

2- H+ ATP-asa (Bomba de Protones)
Esta bomba se encarga de mover iones de hidrógeno (H^+), los cuales determinan la acidez (el pH) de un entorno.

- En el estómago: Bombea protones hacia la luz gástrica para formar el ácido clorhídrico, permitiendo una digestión eficiente y la degradación de proteínas.
- En el riñón: Bombea protones hacia la orina en los túbulos renales. Esto permite la acidificación de la orina, un mecanismo biofísico vital para eliminar los ácidos sobrantes del metabolismo y mantener el equilibrio ácido-base de todo el organismo.

3- Bomba de Yodo
Ubicada principalmente en las células de la glándula tiroides, se encarga de concentrar activamente el yodo en contra de gradiente. Este yodo es el elemento químico esencial para poder sintetizar las hormonas tiroideas, encargadas de regular el metabolismo basal del cuerpo.

Batería celular – transporte activo secundario
A continuación se explica cómo la física molecular utiliza los compartimientos de líquidos para mover los nutrientes.

1. La bomba Na+/K+ crea ∆[Na+]: La "batería" celular

- ¿Qué significan los símbolos? El triángulo es la letra griega Delta (∆), que en ciencia significa "diferencia" o "gradiente". Así que ∆[Na+] se lee como "el gradiente o diferencia de concentración de sodio".
- LIC vs. LEC: El LIC es el Líquido Intracelular (adentro de la célula) y el LEC es el Líquido Extracelular (afuera).
- La analogía de la batería: Como la bomba primaria se la pasa saque y saque sodio al LEC, afuera se acumula una cantidad masiva de cargas positivas y adentro queda muy poco sodio. Esta enorme disparidad entre el LEC y el LIC crea una fuerza electroquímica acumulada. Es una batería real: el sodio afuera está "bajo presión", desesperado por entrar para equilibrar las cosas.

2. No utiliza ATP de forma directa
Este es un concepto típico de examen que suele confundir.

- Si tú ves trabajar a la proteína del transporte activo secundario (un cotransportador), notarás que ninguna molécula de ATP se le acerca ni se rompe en ella.
- Sin desechar energía en ese instante, el transporte ocurre de todos modos. ¿Por qué sigue siendo activo? Porque depende enteramente del gasto de ATP que hizo la bomba Na+/K+ previamente para cargar la "batería de sodio". Si apagas la bomba primaria, la batería se descarga y el transporte secundario se detiene de inmediato. Es un gasto de energía indirecto.

3. El sodio como la fuerza dominante para las moléculas orgánicas

- Debido a que el gradiente de sodio (Δ[Na+]) es sumamente empinado, la fuerza con la que el sodio quiere regresar al interior celular es gigantesca.
- La evolución aprovechó esta fuerza descomunal para usarla como el motor principal de la célula. Cuando el sodio entra disparado a favor de su gradiente, esa energía cinética es la fuerza dominante que se transfiere para arrastrar "cuesta arriba" a la mayoría de las moléculas orgánicas esenciales (como la glucosa, los aminoácidos o los iones de calcio y nitrógeno).

En resumen: la célula gasta ATP en un punto central (la bomba) para mantener cargada una sola gran batería de sodio. Una vez que esa batería está llena, la célula la usa como fuente de energía barata y masiva para mover casi todo lo demás a través de la membrana.

A continuación se muestran los ejemplos reales y específicos de cómo la célula utiliza la "batería de sodio" (que cargó la bomba sodio potasio) para mover nutrientes y desechos.
La diapositiva divide estos ejemplos en los dos grandes grupos que mencionamos antes: Simporte (se mueven hacia el mismo lado) y Antiporte (se mueven en sentidos opuestos).

Simporte (Cotransporte) - Las dos sustancias entran juntas a la célula.

1. Simporte de Na+/Glucosa (Proteína SGLT1)

Es el mecanismo que usa el cuerpo para absorber el azúcar de los alimentos y no perderla en la orina.

- Ubicación: Se encuentra en la membrana apical (la cara de la célula que da hacia la luz del intestino delgado o de los túbulos renales).
- Estequiometría (Na + : 1 Glucosa): Por cada molécula de glucosa que la célula mete a la fuerza (en contra de gradiente), necesita que entren 2 iones de sodio a favor de su corriente.

- Independiente de insulina: A diferencia del transportador GLUT4 (que usa el músculo y necesita insulina para abrirse), el SGLT1 funciona de forma autónoma. Esto asegura que el intestino y el riñón absorban glucosa siempre, sin importar los niveles de esta hormona.

2. Simporte de Na+/Aminoácidos

Las células necesitan bloques de construcción para sus proteínas, así que usan el mismo truco del sodio.

- Sistemas especializados: El apunte menciona que existen al menos 7 sistemas distintos. Destacan el Sistema NBB (encargado de los aminoácidos neutros) y el PHE (específico para aminoácidos como la fenilalanina y metionina).
- Mecanismo: El sodio entra a favor de gradiente y arrastra a los aminoácidos hacia el Líquido Intracelular (LIC) utilizando únicamente la energía acumulada del sodio.

Antiporte (Contratransporte)

El sodio entra para obligar a otra sustancia a salir.

1. Antiporte de Na+/Ca2+ (Intercambiador NCX)

El calcio es un activador celular potente (provoca contracción muscular o secreción). Para que la célula se relaje, el calcio debe ser expulsado rápidamente.

- El desafío físico: El calcio está más concentrado afuera que adentro. Sacarlo es extremadamente difícil.
- Estequiometría (3 Na+ : 1 Ca+2): El intercambiador aprovecha la entrada de 3 iones de sodio para generar la fuerza suficiente para "patear" 1 ion de calcio hacia afuera de la célula.
- Trabajo en equipo: Trabaja junto a la bomba primaria de calcio (Ca+2 ATP-asa) para mantener el calcio citosólico en niveles mínimos, garantizando que las células musculares puedan relajarse por completo.

2. Antiporte de Na+/H+ (Intercambiador NHE3)

Este sistema es el pilar del control del pH y de la presión arterial en los riñones.

- Ubicación: Proteína apical en el túbulo proximal del riñón.
- Intercambio Electroneutro (1:1): Entra un sodio (Na+) y sale un protón (H+). Como entra una carga positiva y sale una carga positiva, el voltaje de la membrana no se altera (es neto cero).
- Equilibrio Ácido-Base: Al sacar los protones (H+) hacia la orina, el riñón logra eliminar los excesos de ácido del cuerpo. Al mismo tiempo, este

movimiento permite de forma indirecta recuperar (reabsorber) el bicarbonato (HCO_3^-), que es el amortiguador principal de la sangre.
- El motor renal: Este intercambiador es el responsable directo de que el riñón recupere la mayor parte del sodio que se filtra, evitando que muramos deshidratados.

Transporte en masa – Sesión 3

Transporte en Masa (Endocitosis y Exocitosis)

Este tipo de transporte desplaza macromoléculas o partículas de gran tamaño mediante la formación o fusión de vesículas membranosas, requiriendo energía de forma directa.

Fagocitosis frente a Pinocitosis

- Fagocitosis: Internalización de partículas sólidas de gran tamaño (bacterias, detritos celulares).
    - Mecanismo: La célula emite prolongaciones de la membrana (pseudópodos) que rodean la partícula hasta aislarla en una vesícula interna llamada fagosoma. Este se fusiona con lisosomas (formando el fagolisosoma) para la degradación por enzimas hidrolíticas. Es un mecanismo de defensa propio de células del sistema inmunitario (neutrófilos y macrófagos).
- Pinocitosis: Ingestión inespecífica de líquido extracelular y solutos disueltos pequeños.
    - Mecanismo: La membrana plasmática se invagina y se estrangula, generando vesículas pinocíticas (endosomas). Permite el muestreo del medio externo y procesos de transcitosis (paso de proteínas a través de células endoteliales capilares).

Endocitosis Mediada por Receptor y Exocitosis

- Endocitosis Mediada por Receptor: Proceso de incorporación de alta especificidad molecular. El ligando extracelular se une a un receptor específico de membrana, concentrándose en zonas cubiertas por la proteína clatrina (depresiones recubiertas) antes de invaginarse. Ejemplo: captación celular de colesterol a través de lipoproteínas de baja densidad (LDL).
- Exocitosis: Destino opuesto a la endocitosis. Vesículas intracelulares se desplazan a través de los microtúbulos del citoesqueleto y se fusionan con la membrana plasmática para liberar su contenido al espacio extracelular.

    - Regulación: Este proceso se activa por un aumento en la concentración de calcio citosólico (Ca2+). Su función homeostática incluye la reposición de los fosfolípidos de la bicapa perdidos durante la endocitosis.

Aplicaciones Fisiológicas del Tráfico Vesicular

La exocitosis y el tráfico de membranas sustentan procesos sistémicos clave:

- Secreción Celular: Liberación de neurotransmisores (como la acetilcolina en la unión neuromuscular para activar la contracción), secreción de hormonas proteicas (insulina por células beta pancreáticas) y secreción exocrina (moco y enzimas en el tracto gastrointestinal).
- Compartimentalización: Permite el transporte selectivo de sustancias reactivas dentro de vesículas, evitando alteraciones químicas en el citosol.
- Reciclaje de Receptores: Tras la endocitosis y disociación del ligando, las proteínas receptoras se segregan y regresan a la membrana plasmática para ser reutilizadas.
- Endocitosis Renal: Reabsorción de proteínas filtradas de bajo peso molecular en el túbulo proximal de la nefrona, mediada por los receptores específicos megalina y cubilina, degradándolas posteriormente en aminoácidos.

Transporte mediado – Sesión 3

Especificidad y Saturación

- Modelo Llave-Cerradura: El soluto debe unirse químicamente a un sitio activo con una configuración tridimensional complementaria en la proteína. Presenta especificidad isomérica (ej. el transportador GLUT4 permite el paso de D-glucosa pero rechaza la L-glucosa).
- Concepto de Velocidad Máxima (Vmax): El flujo está limitado por el número de transportadores en la membrana. Cuando todos los sitios de unión están ocupados simultáneamente por el soluto, el sistema se satura; a partir de ese punto, cualquier incremento en la concentración del sustrato (S) no aumentará el flujo de transporte (J).
- Constante de Michaelis-Menten (km): Es la concentración de soluto requerida para alcanzar la mitad de la velocidad máxima ($\frac{1}{2}$Vmax). Su relación con la afinidad es inversa: una Km baja indica que el transportador tiene una alta afinidad por el sustrato.

$$J = \frac{V_{max} \cdot [S]}{K_m + [S]}$$

- Vmax (Velocidad Máxima): Es el límite físico de capacidad del sistema. Ocurre cuando la concentración de soluto es tan alta que todas las proteínas transportadoras de la membrana están ocupadas (saturadas) al mismo tiempo. A partir de este punto, el flujo de transporte se vuelve constante y ya no puede aumentar.

- Km (Constante de Michaelis): Es la concentración de soluto requerida para alcanzar la mitad de la velocidad máxima ($\frac{1}{2}$Vmax)

- Relación de Afinidad (Inversa)
  - Km Baja → Alta afinidad: El transportador se une con fuerza al soluto; es muy eficiente y se satura rápido incluso con concentraciones bajas de la sustancia.
  - Km Alta →Baja afinidad: El transportador se une débilmente; requiere concentraciones muy elevadas del soluto para poder transportarlo a la mitad de su capacidad.

La presencia de glucosa en la orina (glucosuria) en un animal diabético es una consecuencia directa de la saturación por velocidad máxima (Vmax) de los cotransportadores renales SGLT en el túbulo proximal:

1. Carga Filtrada Elevada: Debido al déficit o resistencia a la insulina, el animal diabético presenta hiperglucemia (alta concentración de glucosa en sangre). Como la filtración glomerular es pasiva, la cantidad de glucosa que ingresa a los túbulos renales aumenta de forma proporcional a la glucemia.

2. Saturación Física (Vmax): El número de proteínas transportadoras SGLT en la membrana apical de las células renales es finito. Al ser excesiva la cantidad de glucosa filtrada, todos los sitios de unión de estos transportadores se ocupan simultáneamente, alcanzando su velocidad máxima de reabsorción o Transporte Máximo (Tmg).

3. Excreción Excedente: Toda molécula de glucosa filtrada que supere este límite de saturación ya no dispone de proteínas libres para ser reabsorbida hacia el espacio intersticial y la sangre. Por lo tanto, permanece en la luz tubular y se excreta en la orina.

Compartimentación del agua corporal – Sesión 3

1. Agua Corporal Total (ACT) y Factores de Variación

- Definición cuantitativa: El ACT representa aproximadamente el 60% del peso vivo (PV) en un animal adulto promedio.
- Termorregulación: El agua posee un elevado calor específico, lo que le permite absorber el calor metabólico limitando el incremento de la temperatura corporal.
- Efecto del tejido adiposo: El tejido graso es hidrofóbico y contiene menos del 10% de agua. Por lo tanto, un mayor grado de engrasamiento reduce el porcentaje real de ACT respecto al PV, mientras que una mayor masa muscular lo eleva.
- Variaciones entre especies: Los rumiantes registran mayor ACT debido al volumen hídrico retenido en los preestómagos para la fermentación microbiana.
    - El camello tolera privaciones de agua con pérdidas del 25-30% del PV sin morir debido a su elasticidad osmótica, la cual previene la hemólisis ante ingestas masivas de líquido. En mamíferos no adaptados, una pérdida superior al 20% del ACT resulta letal.
- Variaciones por edad (Ontogenia):
    - Neonatos: Registran un ACT del 75-80% del PV debido a la escasez de tejido graso y a la elevada hidratación de la matriz extracelular.
    - Envejecimiento: El ACT disminuye a valores del 45-50% del PV por el reemplazo progresivo de masa muscular por tejido graso.
    - Metabolismo: Los animales jóvenes tienen un mayor recambio diario de agua debido a una tasa metabólica elevada y a una mayor relación superficie/peso.

2. Líquido Intracelular (LIC)

- Magnitud: Representa las 2/3 partes del ACT, lo que equivale aproximadamente al 40% del PV del animal.
- Composición iónica y molecular:
    - Catión dominante: Potasio (K+), con una concentración estimada de 150 mmol/l.
    - Segundo catión: Magnesio (Mg+2), con rangos de 12-20 mmol/l; actúa como cofactor en la hidrólisis de ATP.
    - Aniones: Predominan los fosfatos orgánicos y las proteínas. La concentración proteica en el LIC es cuatro veces superior a la del plasma.

- Homeostasis del volumen celular:
    - Efecto Gibbs-Donnan: Las proteínas intracelulares actúan como aniones fijos (impermeables y con carga negativa), atrayendo cationes al LIC. Esto eleva la osmolaridad interna y promueve la entrada osmótica de agua.
    - Mecanismo de compensación: La bomba Na+/K+ ATP-asa contrarresta este efecto expulsando 3 iones de sodio (Na+) e introduciendo 2 iones de potasio (K+) de forma constante. Esto reduce la cantidad neta de solutos internos, impidiendo la lisis celular por hinchazón.

3. Líquido Extracelular (LEC)

- Magnitud: Constituye 1/3 del ACT, equivalente a cerca del 20% del PV. Se divide en plasma, líquido intersticial y líquido transcelular.
- Subdivisiones cuantitativas:
    - Líquido Intersticial (LIS): Corresponde al 15% del PV. Baña directamente las células y mantiene un estado de gel debido a la presencia de ácido hialurónico.
    - Plasma: Representa el 5% del PV. Es el componente líquido del compartimento vascular y posee una alta concentración de proteínas (albúmina), responsables de generar la presión oncótica (~25 mmHg) indispensable para la reabsorción capilar.
    - Líquidos Transcelulares: Suman del 1 al 2% del PV. Se ubican en cavidades delimitadas por estructuras epiteliales. Incluyen el líquido cefalorraquídeo (LCR), los humores oculares, el líquido sinovial, los líquidos de las serosas (pleural, pericárdico, peritoneal), los fluidos del oído interno (endolinfa y perilinfa) y las secreciones del tracto digestivo.
- Composición química:
    - Catión dominante: Sodio (Na+).
    - Aniones predominantes: Cloro y bicarbonato (HCO3-). El Na+ y el Cl- representan el 80% de la carga osmótica total del LEC.
- Diferencia crítica entre Plasma e Intersticio: La barrera endotelial contiene poros que permiten el paso libre de agua e iones menores, pero restringen el tránsito de proteínas de alto peso molecular. Esto determina que la concentración proteica sea elevada en el plasma y baja en el intersticio.

4. Medida de Volúmenes (Principio de Dilución)

- Fundamento analítico: Permite calcular el volumen de un compartimento inaccesible (V) mediante la inyección de una masa conocida (M) de una sustancia trazadora. Una vez alcanzada la

dispersión homogénea, se determina la concentración plasmática resultante (C). Para el cálculo, se debe restar la masa del marcador que haya sido eliminada por excreción o metabolismo durante el periodo de equilibrio:

$$V = \frac{M_{\text{inyectada}} - M_{\text{excretada}}}{Concentración_{\text{medida}}}$$

- Criterios de un trazador ideal: Debe ser inocuo (no tóxico ni capaz de alterar la fisiología), selectivo (distribución exclusiva y homogénea en el compartimento objetivo) y poseer precisión analítica (fácilmente medible en laboratorio).
- Sustancias marcadoras específicas:
  - Para Agua Corporal Total (ACT): Agua tritiada ($^{3}H2O$), agua pesada ($^{2}H2O$) o antipirina.
  - Para Líquido Extracelular (LEC): Marcadores con paso restringido al interior celular como inulina, sacarosa, manitol o sodio radiactivo (^{22}Na).
  - Para Volumen Plasmático: Sustancias con alta afinidad por proteínas vasculares, tales como el Azul de Evans (T-1824) o la albúmina marcada con yodo radiactivo (^{131}I).

Integración Clínica y Homeostasis - Sesión 3

1. Concentración de Solutos: Osmolaridad frente a Osmolalidad

Las propiedades osmóticas de una solución se determinan por el número de partículas disueltas (osmoles), independientemente de su masa o naturaleza química.

- Osmol: Unidad que expresa el número de partículas disociables en solución.
  - Un mol de glucosa no se disocia, por lo que equivale a 1 osmol.
  - Un mol de NaCl se disocia en dos iones (Na+ y Cl-), equivaliendo a 2 osmoles}.
- Osmolaridad: Expresa el número de osmoles por litro de solución (mOsm/L). Al depender del volumen, es sensible a las variaciones de temperatura (el volumen de la solución se expande con el calor).
- Osmolalidad: Expresa el número de osmoles por kilogramo de solvente (mOsm/kg H2O). Es independiente de las fluctuaciones de

temperatura. Es la medida utilizada en laboratorios clínicos mediante osmómetros de descenso crioscópico.

2. Presión Osmótica y Coeficiente de Reflexión

La presión osmótica (π) es la fuerza hidrostática exacta requerida para detener de forma neta el flujo pasivo de agua (ósmosis) a través de una membrana semipermeable debido a un gradiente de concentración de solutos.

Ecuación de van 't Hoff

La presión osmótica teórica se calcula mediante la fórmula:

$$\pi = g \cdot C \cdot R \cdot T$$

Donde:

- g: Número de partículas en las que se disocia el soluto (coeficiente de disociación).
- C: Concentración molar del soluto (mol/L).
- R: Constante ideal de los gases.
- T: Temperatura absoluta en Kelvin (K).

Coeficiente de Reflexión de Staverman (σ)

Modifica la ecuación de van 't Hoff para adaptarla a membranas biológicas reales que no son perfectamente semipermeables. Mide la permeabilidad relativa de la membrana frente a un soluto, con un rango unidimensional de 0 a 1:

- $\sigma = 1$ (Soluto no penetrante): La membrana es totalmente impermeable al soluto (ej. albúmina en el endotelio capilar o sodio en la membrana celular). El soluto ejerce su máxima presión osmótica efectiva y moviliza agua.
- $\sigma = 0$ (Soluto penetrante): La membrana es libremente permeable al soluto (ej. urea o etanol). El soluto atraviesa la membrana equiparando sus concentraciones a ambos lados; no genera gradiente osmótico sostenido ni flujo neto de agua.

3. Osmolaridad frente a Tonicidad

- Osmolaridad: Es una propiedad física medible de la solución que cuantifica la concentración total de solutos (tanto penetrantes como no penetrantes) respecto a un estándar biológico (~290-300 mOsm/L).
- Tonicidad: Es una propiedad biológica operacional que describe el efecto neto de la solución sobre el volumen de una célula viva. Está

determinada únicamente por la concentración de solutos no penetrantes ($\sigma = 1$).

Efecto de las Soluciones sobre el Volumen Celular

- Solución Isotónica: Tiene la misma concentración de solutos no penetrantes que el líquido intracelular (LIC). No hay flujo neto de agua; el volumen de la célula permanece constante.
- Solución Hipotónica: Tiene una concentración menor de solutos no penetrantes que el LIC. El agua se desplaza por gradiente osmótico hacia el interior de la célula, provocando un aumento de volumen (edema celular) y riesgo de lisis.
- Solución Hipertónica: Tiene una concentración mayor de solutos no penetrantes que el LIC. El agua se desplaza hacia el líquido extracelular (LEC), reduciendo el volumen celular y provocando deshidratación citoplasmática o crenación.

4. Diagramas de Darrow-Yannet (Dinámica de Compartimentos)

Estos gráficos representan los cambios simultáneos en el volumen (eje horizontal) y la osmolaridad (eje vertical) del Líquido Extracelular (LEC) y el Líquido Intracelular (LIC) ante diferentes estados patológicos o terapéuticos. Toda transferencia de agua ocurre siempre desde el compartimento de menor osmolaridad hacia el de mayor osmolaridad hasta igualar las concentraciones.

Estados de Deshidratación (Pérdida neta de volumen)

- Deshidratación Isosmótica (ej. Hemorragia o diarrea aguda): Se pierde fluido equivalente en agua y solutos desde el LEC. El volumen del LEC disminuye. La osmolaridad del LEC no varía, por lo cual no hay gradiente ni movimiento de agua desde el LIC. El LIC permanece inalterado.
- Deshidratación Hiperosmótica (ej. Privación de agua o diabetes insípida): Se pierde agua pura o líquido hipotónico del LEC. La osmolaridad del LEC aumenta. Esto genera un gradiente que extrae agua del LIC hacia el LEC. El equilibrio final presenta una disminución de volumen en ambos compartimentos (LEC y LIC) junto a una hiperosmolaridad generalizada.
- Deshidratación Hiposmótica (ej. Insuficiencia adrenal / Enfermedad de Addison): Hay una pérdida neta de sodio del LEC superior a la pérdida de agua. La osmolaridad del LEC disminuye. El agua se desplaza por gradiente desde el LEC hacia el LIC. El volumen del LEC disminuye críticamente, mientras que el volumen del LIC aumenta.

Estados de Sobrehidratación (Ganancia neta de volumen)

- Sobrehidratación Isosmótica (ej. Infusión de solución salina normal al 0.9%): Se añade líquido equivalente al LEC. El volumen del LEC aumenta. Dado que la osmolaridad no cambia, no hay flujo de agua hacia el LIC; este mantiene su volumen y osmolaridad normales.
- Sobrehidratación Hiperosmótica (ej. Ingesta masiva de sal o infusión de solución salina hipertónica): Se añaden solutos de forma neta al LEC, elevando su osmolaridad. El agua se desplaza del LIC al LEC para equilibrar las concentraciones. El volumen del LEC aumenta, el volumen del LIC disminuye (deshidratación celular) y ambos compartimentos quedan hiperosmóticos.
- Sobrehidratación Hiposmótica (ej. Síndrome de secreción inadecuada de ADH o intoxicación por agua): Se retiene o añade agua pura al LEC, disminuyendo su osmolaridad. El agua se desplaza hacia el LIC. Al final del proceso, ambos compartimentos (LEC y LIC) aumentan su volumen a expensas de una disminución generalizada de la osmolaridad.

La Sangre como Tejido y Funciones Sistémicas - Sesión 4

A continuación la fisiología de la sangre.

1. Definición, Estructura y Funciones Generales

- **Definición:** La sangre es un tejido conectivo líquido integrado por el plasma (fase líquida) y los elementos formes (células y fragmentos celulares).
- **Sistema de circulación:** Se desplaza por una red vascular cerrada pero permeable.
- **Compartimentación:** El plasma funciona como la fase líquida dentro de los vasos sanguíneos para realizar el intercambio capilar. Actúa como intermediario crítico entre el líquido intersticial (LIS), el líquido intracelular (LIC) y los órganos que interactúan con el exterior.
- **Funciones sistémicas principales:** * Distribución de nutrientes, gases, hormonas y calor.
    - Estabilización del medio interno y renovación del líquido extracelular.
    - Transporte y circulación de las células del sistema inmunológico.
    - Control del equilibrio de agua (hídrico) y del pH mediante sistemas amortiguadores.

2. Elementos Formes (Componentes Celulares)

La sangre contiene tres líneas principales de elementos formes:

- **Línea Roja (Eritrocitos o glóbulos rojos):** Células especializadas en el transporte masivo de gases respiratorios (oxígeno y dióxido de carbono) entre los pulmones y los tejidos periféricos.
- **Línea Blanca (Leucocitos o glóbulos blancos):** Grupo heterogéneo de células responsables de la respuesta inmunitaria, la defensa celular y la neutralización de agentes extraños. Se dividen en: **neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfocitos y monocitos**.
- **Trombocitos (Plaquetas):** Fragmentos celulares esenciales para iniciar la formación del tapón hemostático y evitar la pérdida de sangre ante una lesión vascular.

3. Magnitud del Volumen Sanguíneo

El volumen de sangre representa entre el **7% y el 10% del peso vivo** del animal. Este porcentaje fluctúa según la edad, la especie y el metabolismo. La masa magra (músculo) incrementa el volumen relativo de sangre, mientras que el tejido graso lo reduce debido a su bajo nivel de hidratación. La relación de volumen por especie sigue este orden decreciente: **Caballo (10%) > Perro (9%) > Vaca (6%) > Cerdo (5%)**.

Valores de volumen sanguíneo y plasmático por especie:

Animal	Volumen Sanguíneo (ml/kg)	Volumen Plasmático (ml/kg)
Caballo (de labor / de monta / purasangre)	67.5 / 77.5 / 107.5	43 / 52 / 62
Cabra	70	54
Cerdo (destetado / lactante)	70 - 35 / 100 - 70	47 / 65
Gallina (adulta / pollo)	65 / 120 - 95	46 / 87
Gato	66.7	46.5
Oveja	60	51
Perro	88	49.8
Rata	45	29
Vaca	57	36.5

4. Funciones de Transporte y Distribución

- **Transporte de Nutrientes:**
  - *Glucosa plasmática:* Azúcar principal en circulación que sirve como fuente de energía inmediata para tejidos con alta demanda metabólica (cerebro y eritrocitos).

    - *Aminoácidos:* Transporte de unidades moleculares desde el intestino o el hígado hacia las células para la síntesis de proteínas y el crecimiento.
    - *Sustratos lipídicos:* Ácidos grasos y triglicéridos que, al ser insolubles en agua, se transportan unidos a la proteína albúmina o en complejos de lipoproteínas.
    - *Ruta de transporte:* Tracto gastrointestinal → Vena Porta → Hígado → Corazón → Arterias → Capilares de intercambio.
- **Distribución de Oxígeno y Remoción de Desechos:** Transporta oxígeno masivamente desde los alvéolos pulmonares a los tejidos mediante la hemoglobina de los eritrocitos. A su vez, recolecta dióxido de carbono, ácido láctico y residuos nitrogenados de las proteínas para eliminarlos a través de los pulmones y los riñones.
- **Distribución de Calor:** Transfiere la energía térmica desde los órganos metabólicos internos hacia la superficie corporal para prevenir el sobrecalentamiento de los tejidos profundos.
- **Transporte Hormonal:** Mueve mensajeros químicos desde las glándulas endocrinas hasta las células diana distantes. Las hormonas pueden ser hidrófilas (viajan disueltas en el plasma) o lipófilas (viajan unidas a proteínas).

5. Regulación del Equilibrio Ácido-Base y Balance Hídrico

- **Equilibrio Ácido-Base (pH):** Los sistemas amortiguadores (bicarbonato en el plasma y hemoglobina dentro del eritrocito) neutralizan los cambios de acidez para proteger la estabilidad celular.
    - Reacción química: $H^+ + HCO_3$ (Bicarbonato) → H_2CO_3 → CO_2 (se elimina en Pulmón) + H_2O
    - Una variación de solo 0.1 unidades de pH puede reducir la actividad de la enzima fosfofructoquinasa en un 90%. El pH se estabiliza de forma sistémica mediante cambios en la ventilación pulmonar y la excreción de hidrogeniones en los riñones.
- **Mantenimiento del Balance Hídrico:** Regula el agua y los electrólitos en el líquido intersticial mediante el flujo a través de las paredes de los capilares. Esto se rige por el **Equilibrio de Starling**, que balancea la presión hidrostática capilar (fuerza que empuja el líquido hacia afuera) y la presión oncótica proteica (fuerza que retiene o atrae el líquido hacia adentro).

6. Respuesta de Defensa e Inmunidad

- **Transporte Celular:** Moviliza los leucocitos hacia las zonas lesionadas para destruir patógenos mediante fagocitosis y estallido respiratorio. El proceso sigue la ruta: Lesión → Quimiotaxis (atracción química) →

Diapédesis (salida de las células a través del vaso sanguíneo) → Destrucción del patógeno.
- **Defensa Humoral:** Transporta anticuerpos (inmunoglobulinas) en la sección de las gamma-globulinas del plasma para identificar y neutralizar antígenos específicos.
- **Proteínas Plasmáticas:** Se dividen principalmente en Albúmina (dedicada al transporte) y **Globulinas** (dedicadas a la defensa).
- **Vigilancia Inmunitaria:** Interconecta los órganos linfoides con los tejidos periféricos, facilitando una respuesta inflamatoria rápida.

Propiedades Físicas y Reología - Sesión 4

1. Color, Opacidad y Características del Plasma
- **Color de la sangre y hemoglobina:**
  - Oxihemoglobina: Presenta un color **rojo brillante** y es característica de la sangre arterial.
  - Hemoglobina reducida: Presenta un color **rojo púrpura** y es característica de la sangre venosa.
- **Opacidad:** La sangre es un fluido opaco debido a la presencia de las células que se encuentran suspendidas en ella.
- **Color del plasma:** El plasma presenta una coloración amarillenta debido a la presencia de **bilirrubina**, un pigmento de desecho que se produce por la degradación fisiológica de la hemoglobina.

2. Densidad y Gravedad Específica
- **Definición:** La gravedad específica es la relación entre el peso de la sangre y el de un volumen igual de agua destilada (cuya referencia es 1.000). Refleja la cantidad total de solutos y células suspendidas en el plasma.
- **Valores normales de gravedad específica por especie:**
  - Caballo: 1.060
  - Perro: 1.059
  - Vaca: 1.043
  - Oveja: 1.042

Determinantes de la densidad:
- **Eritrocitos:** Son los componentes más densos de la sangre (1.090), lo que provoca su sedimentación natural cuando el flujo sanguíneo se detiene.

- **Proteínas plasmáticas:** Incrementan el peso del plasma por encima del valor del agua, afectando de forma directa la densidad y la viscosidad.
- **Variaciones clínicas:** Los estados de deshidratación (hemoconcentración) elevan la densidad de la sangre.
    - La anemia y la hipoproteinemia reducen la densidad de la sangre.

3. Viscosidad Sanguínea y Hematocrito

- **Definición de viscosidad:** Es la fricción interna existente entre las capas adyacentes de un fluido en movimiento. A mayor viscosidad, se requiere aplicar una fuerza de conducción superior (más presión) para mantener la velocidad de desplazamiento en los vasos.

Comparativa biofísica de viscosidad (tomando el agua como referencia):

Fluido	Valor relativo de viscosidad	Determinante principal
Agua	1.0	Líquido de referencia básica.
Plasma	1.5 veces la del agua	Presión de proteínas disueltas (albúmina y globulinas).
Sangre total	3.0 a 4.0 veces la del agua	Suspensión de elementos formes (efecto celular).

- **Relación con el hematocrito:** A mayor concentración de eritrocitos, se incrementa el roce por fricción entre las células y contra la pared de los vasos.
- **Impacto de hematocritos superiores al 50% (Policitemia):**
    - La viscosidad de la sangre aumenta de forma drástica, llegando a ser hasta 10 veces mayor que la del agua.
    - Reduce la velocidad del flujo sanguíneo y compromete la entrega de oxígeno a los tejidos periféricos.
    - Dificulta la perfusión capilar y eleva de manera severa la resistencia interna, sobrecargando el trabajo de bombeo del corazón.

4. Dinámica del Flujo Axial (Efecto Fahraeus-Lindqvist)

Este fenómeno físico altera el comportamiento de la sangre en los vasos sanguíneos microscópicos:

- **Localización:** Ocurre exclusivamente en vasos sanguíneos con un diámetro menor a 100 μm

- **Mecanismo:** Los eritrocitos se alinean y desplazan ordenadamente por el centro del vaso (flujo axial).
- **Zona marginal:** Se crea una capa de plasma libre de células directamente adyacente al endotelio (pared interna del vaso).
- **Resultado:** Este ordenamiento disminuye la fricción mural y la viscosidad relativa, lo que genera una menor resistencia en la microcirculación en comparación con los modelos evaluados en condiciones *in vitro*.

5. Trabajo Cardíaco y Resistencia de Poiseuille

- **Sobrecarga ventricular:** El aumento de la viscosidad (como en la policitemia) incrementa la resistencia vascular periférica. El corazón debe ejercer mayor presión ventricular para poder eyectar la sangre, lo que eleva el gasto energético de las células musculares cardíacas (miocitos).
- **Costo energético:** Para el miocito es metabólicamente más costoso trabajar contra presiones elevadas que contra aumentos en el volumen de sangre. Una viscosidad elevada y persistente puede desencadenar una **insuficiencia cardíaca congestiva**.

Progresión clínica:

↑ Viscosidad = ↑ Resistencia Vascular = ↑ Presion Ventricular = ↑ Gasto Energético

- **Aplicación de la Resistencia de Poiseuille:** * La viscosidad (η) actúa como un factor multiplicador directo de la resistencia del fluido: si la sangre es más espesa, la dificultad para fluir aumenta de forma proporcional.
    - Aunque el radio del vaso es el factor con mayor potencia sobre el flujo, la viscosidad determina la resistencia basal del sistema circulatorio. Cambios leves en el estado de hidratación del animal modifican la viscosidad plasmática y alteran de inmediato la resistencia periférica total.

Volemia y Cuantificación - Sesión 4

1. Definición y Distribución de la Volemia

- **Definición:** La volemia es el volumen total de tejido conectivo líquido (sangre) contenido en el aparato circulatorio.
- **Magnitud general:** Representa entre el 7% y el 10% del peso vivo (PV) del animal.
- **Relación metabólica:** El volumen es directamente proporcional a la masa muscular y a la tasa metabólica de la especie.

- **Ecuaciones de cálculo:**

$$\text{Volemia} = \text{Volumen Plasmático} + \text{Volumen Celular}$$

$$\text{Volemia} = \frac{\text{Volumen Plasmático}}{1 - \text{Hematocrito}}$$

Distribución porcentual en el sistema circulatorio:
La mayor cantidad de volumen sanguíneo se concentra en el sistema venoso de baja presión:

- Venas: 57%
- Arterias: 8%
- Venas pulmonares / vasos venosos menores: 7.5%
- Aorta: 6%
- Capilares sistémicos: 6%
- Aurícula y ventrículo izquierdo (LA/LV): 3.5%
- Aurícula y ventrículo derecho (RA/RV): 3.5%
- Capilares pulmonares: 2.2%
- Arteriolas: 1.5%
- Arterias pulmonares: 1.3%

2. Variaciones Fisiológicas e Interespecíficas

- **Volemia Alta (8-10% PV):** Caballos (especialmente el Purasangre con 107 ml/kg), perros (80-100 ml/kg) y gatos (67 ml/kg).
- **Volemia Baja (5-7% PV):** Vacas (57-60 ml/kg), ovejas (60 ml/kg) y cerdos (50 ml/kg).
- **Aves:** Presentan valores intermedios que oscilan entre el 7% y el 9% del PV.

Determinantes Fisiológicos:

- **Masa Magra (Músculo):** Al ser un tejido altamente vascularizado, incrementa la volemia relativa del animal.
- **Masa Grasa (Tejido Adiposo):** Debido a su escasa vascularización, disminuye el porcentaje de volemia relativa (A mayor grasa → Menor volemia relativa).
- **Edad:** Los animales neonatos tienen un mayor porcentaje de hidratación y una volemia relativa superior en comparación con los ejemplares adultos.

3. Principio de Dilución del Indicador

Este método físico se utiliza para cuantificar volúmenes líquidos desconocidos dentro del organismo.

- **Fundamento:** Se basa en la ley de conservación de la masa en sistemas cerrados o en equilibrio dinámico.
- **Metodología:** Se inyecta una masa conocida (M) de una sustancia trazadora en una cámara de volumen desconocido (V). Tras alcanzar una dispersión homogénea, se mide la concentración (C) resultante.
- **Fórmula básica:**

  $$V = \frac{M}{C}$$

- **Factor de corrección biológica:** Debido a que muchos trazadores se metabolizan o se excretan parcialmente (por ejemplo, a través de la orina) antes de mezclarse por completo, se debe restar la masa perdida para determinar el espacio de difusión real:

  $$Volumen = \frac{Masa\ inyectada - Masa\ excretada}{Concentración\ medida}$$

4. Dinámica de Distribución y Trazadores

Para que la medición de un compartimento sea exacta, el marcador o trazador debe cumplir con las siguientes condiciones:

- **Equilibrio dinámico:** Debe alcanzar una concentración uniforme en todo el compartimento evaluado.
- **Exclusividad:** No debe cruzar las barreras del compartimento que se desea medir.
- **Precisión:** Debe poseer estabilidad química (masa M constante durante la prueba).
- **Propiedades de un trazador ideal:** Inocuo, no difusible fuera del área de interés y de fácil medición.

Medición del Volumen Plasmático: Azul de Evans (T-1824)

Es el trazador estándar para cuantificar el plasma debido a que posee una **alta afinidad por la albúmina sérica**. Al unirse a esta proteína, forma un complejo que no atraviesa el endotelio capilar normal, garantizando su retención exclusiva en el espacio vascular.

$$Volumen\ plasmático = \frac{Masa\ inyectada}{Concentración\ en\ equilibrio}$$

5. Isótopos Radiactivos y Espacios de Difusión

Para calcular la volemia total de manera fraccionada, se utilizan marcadores específicos para fluidos o células mediante marcaje *in vitro* (extracción, marcado y reinyección):

- **Isótopo para Plasma:** 125 I-Albúmina (Yodo-125 unido a albúmina).
- **Isótopo para Células:** 51Cr (Cromo radiactivo, utilizado para marcar eritrocitos).
- **Fórmula del volumen celular:**

$$Volumen\,Eritrocitos = \frac{Radiactividad\,inyectada}{Radiactividad\,en\,equilibrio}$$

Resumen de Marcadores por Espacio de Difusión:

Espacio de Difusión	Marcadores Ideales	Características de la Barrera
Agua Corporal Total (ACT)	Agua Tritiada (3 H2O), Antipirina	Cruza capilares y todas las membranas celulares de forma libre.
Líquido Extracelular (LEC)	Inulina, Sacarosa, 22 Na	Cruza la pared capilar, pero es excluida del interior celular.
Plasma	Azul de Evans (T-1824), 125 I-Albúmina	Se retiene estrictamente en el vaso sanguíneo por afinidad proteica.

Los eritrocitos - Sesión 4

1. Morfología y Características del Eritrocito

- **Función primordial:** Transporte masivo de gases respiratorios (O2 y CO2) fijados a la molécula de hemoglobina.
- **Variaciones morfológicas por especie:**
  - Mamíferos (mayoría): Discos bicóncavos, anucleados y carentes de mitocondrias y ribosomas en su estado maduro. Esta forma maximiza la relación superficie/volumen para la difusión de gases y les confiere flexibilidad para deformarse en los capilares. Dependen exclusivamente de la glucólisis anaeróbica para generar ATP.
  - Camélidos (Llama, Alpaca, Camello): Eritrocitos elípticos u ovales, anucleados. Poseen una alta resistencia a la lisis por cambios osmóticos plasmáticos.

    - Aves, Reptiles, Anfibios y Peces: Células elípticas u ovales que conservan el núcleo y las mitocondrias durante toda su vida útil.
- **Vida media (Longevidad celular):**
  La persistencia de los eritrocitos en la circulación varía según el metabolismo de cada especie:
    - **Vaca:** 130 - 160 días
    - **Caballo:** 140 - 150 días
    - **Oveja:** 140 días
    - **Perro:** 100 - 120 días
    - **Cerdo:** 86 días
    - **Gato:** 70 - 80 días

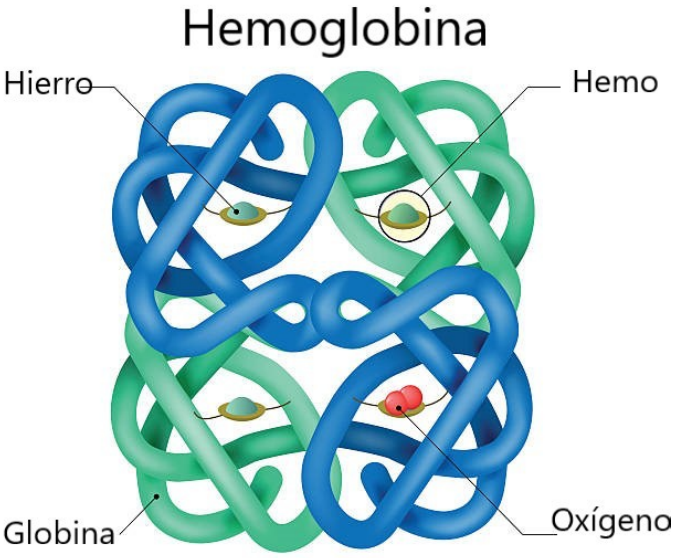
2. Eritropoyesis y su Regulación Humoral

La eritropoyesis es el proceso continuo de producción y maduración de los glóbulos rojos.

- **Sitio anatómico:** En animales adultos se lleva a cabo estrictamente en la médula ósea roja (interior de huesos planos y epífisis de huesos largos).
- **Fases de diferenciación:** Célula madre hematopoyética pluripotencial → Proeritroblasto → Eritroblasto (síntesis activa de hemoglobina) → Normoblasto (expulsión del núcleo en mamíferos) → Reticulocito (eritrocito inmaduro con remanentes de ARN, pasa a la circulación) → Eritrocito maduro (24 a 48 horas después).
- **Mecanismo de control por Hipoxia:**
    1. El estímulo desencadenante de la producción no es el número de células, sino la hipoxia tisular (disminución de la presión parcial de oxígeno, pO2).
    2. Las células intersticiales peritubulares del riñón detectan la baja concentración de oxígeno.
    3. El riñón incrementa la síntesis y secreción de la hormona Eritropoyetina (EPO) hacia el torrente sanguíneo.
    4. La EPO actúa en la médula ósea acelerando la proliferación y maduración de los precursores eritroides.
- **Requerimientos nutricionales:** Para una eritropoyesis efectiva se requiere la disponibilidad de Hierro, Vitamina B12 (cobalamina), Ácido fólico (vitamina B9), Cobre y Cobalto (esencial en rumiantes para que la microbiota sintetice B12).

3. Estructura y Variaciones de la Hemoglobina

La hemoglobina es una cromoproteína conjugada que constituye aproximadamente el 33% del peso total del eritrocito.



Componentes estructurales:

- Globina: Fracción proteica compuesta por cuatro cadenas polipeptídicas (dos cadenas α y dos cadenas β en la hemoglobina adulta convencional).
- Grupo Hemo (4 por molécula de hemoglobina): Grupo prostético no proteico constituido por un anillo de protoporfirina IX que coordina en su centro un átomo de hierro en estado ferroso (Fe2+).
- Capacidad de fijación: Cada átomo de Fe2+ puede unirse de forma reversible a una molécula de gas. Por lo tanto, una molécula completa de hemoglobina transporta hasta cuatro moléculas de O2

Variantes químicas y funcionales:

- Oxihemoglobina: Complejo normal cargado con O2 (color rojo brillante).
- Desoxihemoglobina (Hemoglobina reducida): Configuración molecular sin O2 (color rojo púrpura).
- Carbaminohemoglobina: Unión de la hemoglobina con el CO2. El gas se fija a los grupos amino de la porción proteica (globina), no al hierro.
- Metahemoglobina (Patológica): El hierro ferroso se oxida a hierro férrico Fe3+, incapacitando a la molécula para unir y transportar el O2.
- Carboxihemoglobina (Patológica): Unión del monóxido de carbono (CO) al hierro del grupo hemo. La afinidad es más de 200 veces superior a la del O2, bloqueando el transporte gaseoso de forma persistente.

4. Hemocateresis (Destrucción y Reciclaje del Eritrocito)

Cuando los eritrocitos envejecen, pierden su flexibilidad de membrana y sufren cambios metabólicos irreversibles.

- **Sitio de remoción:** Las células seniles son identificadas y fagocitadas por los macrófagos del **Sistema Fagocítico Mononuclear (SFM)**,

principalmente localizados en el **bazo** (pulpa roja), el hígado y la médula ósea.

- **Descomposición molecular:**
  - Globina: Se hidroliza en aminoácidos libres que regresan al pool metabólico general para la síntesis de nuevas proteínas.
  - Hierro (Fe2+): Se extrae del grupo hemo, se vierte al plasma y es captado por la proteína transferrina para ser reutilizado en la médula ósea o almacenado.
  - Anillo de Protoporfirina (Hemo sin hierro): Se cataboliza secuencialmente: Grupo Hemo → Biliverdina → Bilirrubina Libre (Indirecta o No Conjugada).
- **Fase de transporte e hidrofobicidad:** La bilirrubina libre es insoluble en agua y potencialmente tóxica. Para viajar por el plasma hacia el hígado, se acopla obligatoriamente a la **albúmina plasmática**.
- **Fase hepática:** El hepatocito capta la bilirrubina libre y la conjuga con ácido glucurónico, transformándola en **Bilirrubina Conjugada (Directa)**, la cual es soluble en agua y se excreta activamente a través de los conductos biliares hacia el duodeno.

5. Cinética y Almacenamiento del Hierro

El metabolismo del hierro corporal funciona prácticamente como un sistema cerrado con un reciclaje interno altamente eficiente.

- **Absorción:** Ingresa a través de los enterocitos en el duodeno mediante transportadores específicos de metales divalentes o receptores de hemo.
- **Transporte plasmático:** El hierro libre es citotóxico. Viaja por la sangre unido de forma reversible a la glicoproteína **Transferrina**, encargada de distribuirlo a las células diana con receptores específicos, en particular a los eritroblastos de la médula ósea.

Formas de almacenamiento celular:

Forma de Almacenamiento	Características Físico-Químicas	Disponibilidad de Movilización
Ferritina	Complejo proteico globular, soluble en agua. Forma principal de depósito intracelular en hígado, bazo y médula ósea.	**Rápida y alta.** El hierro se libera con facilidad ante demandas de eritropoyesis.
Hemosiderina	Agregados de depósitos semicristalinos de hierro y proteínas, insolubles. Visible	**Lenta y baja.** Se genera principalmente ante un exceso o sobrecarga

	al microscopio óptico.	crónica de hierro intracelular.

El plasma - Sesión 4

1. El plasma como solvente y sus propiedades físicas

El plasma sanguíneo actúa como un medio líquido dinámico cuya función biofísica principal es el transporte de sustancias y la regulación de la temperatura corporal, propiedad que se debe a su alto calor específico. Visualmente, presenta una coloración amarillo pálido debido a la presencia de bilirrubina, la cual es un producto de desecho de la degradación de la hemoglobina. Este color varía según la especie animal: es completamente incoloro en gatos y ovejas, mientras que en los equinos (caballos) es de un tono amarillo oscuro.

2. Clasificación de solutos plasmáticos y la importancia del Sodio (Na+)

Los elementos disueltos en el plasma se clasifican en dos grandes grupos:

- **Inorgánicos (Electrólitos):** Incluyen iones como Sodio (Na+), Potasio (K+), Calcio (Ca2+), Magnesio (Mg2+), Cloro (Cl-), Bicarbonato (HCO3-) y Fosfato (PO4 2-). Se miden habitualmente en milimoles por litro (mmol/L) o miliequivalentes por litro (mEq/L).
- **Orgánicos:** Incluyen proteínas (coloides), glucosa, lípidos y el Nitrógeno No Proteico (NNP), el cual está compuesto por la suma de urea, creatinina y ácido úrico. Estas moléculas se miden en miligramos por decilitro (mg/dL).

El **Sodio (Na+)** es el electrólito más abundante en el Líquido Extracelular (LEC), con una concentración plasmática en caninos de 140 a 150 mmol/L. Su función física principal es determinar el volumen de líquido circulante mediante la atracción osmótica de agua. Está estrictamente regulado por las hormonas aldosterona (que promueve su reabsorción) y la hormona antidiurética o ADH (que maneja la dilución y concentración del líquido). Existe una marcada diferencia de concentración, ya que en el medio extracelular es de 142 mmol/L frente a solo 15 mmol/L en el interior celular. Debido a su abundancia, la osmolalidad estimada del plasma se calcula de forma simplificada multiplicando por dos la concentración de sodio (2 x [Na+]).

3. Aniones dominantes y electrólitos minoritarios

Los componentes con carga negativa (aniones) mayoritarios en el plasma son el Cloro (Cl-) y el Bicarbonato (HCO3-):

- **Cloro (Cl-):** Con valores de 103 a 115 mmol/L, es el principal anión que acompaña a las cargas del sodio.
- **Bicarbonato (HCO3-):** Con valores de 17 a 24 mmol/L, es fundamental para regular el equilibrio del pH mediante la reacción química reversible entre el agua, el dióxido de carbono y los protones ($H2O + CO2 \rightarrow H2CO3 \rightarrow H+ + HCO3-$).

Para mantener el transporte de gases en el organismo, el cloro y el bicarbonato se intercambian constantemente a través de la membrana de los glóbulos rojos (proceso conocido como *desviación de cloruro* o *chloride shift*).
Por otra parte, existen electrólitos en concentraciones bajas (minoritarios) pero cuya estabilidad es crítica, ya que variaciones de apenas unos pocos miliequivalentes alteran el potencial eléctrico de reposo de las membranas celulares:

- **Potasio (K+):** Su concentración en plasma es muy baja (3.9 - 5.1 mmol/L) comparada con el interior de la célula (150 mmol/L). Un exceso de potasio en sangre (hiperpotasemia) conlleva riesgo de un paro cardíaco durante la fase de relajación del corazón (diástole).
- **Calcio (Ca2+):** En su estado libre o ionizado (que es la fracción metabólicamente activa) mide entre 1.2 y 1.5 mmol/L. Su deficiencia (hipocalcemia) provoca contracciones musculares involuntarias y debilidad extrema (tetania y paresia).
- **Magnesio (Mg2+):** Se encuentra entre 0.5 y 0.9 mmol/L. Su baja concentración (hipomagnesemia) genera debilidad generalizada y arritmias cardíacas.

4. El principio de electroneutralidad y el Anion GAP

Físicamente, el plasma cumple con la ley de conservación de cargas eléctricas, lo que significa que la suma total de cargas positivas (cationes) debe ser exactamente igual a la suma de cargas negativas (aniones). El balance principal está determinado por el Sodio (Na+) frente al Cloro (Cl-) y el Bicarbonato (HCO3-).
Sin embargo, en los análisis rutinarios existen iones que no se miden directamente:

- **Aniones no medidos (UA):** Proteínas como la albúmina, sulfatos, lactato y cetoácidos.
- **Cationes no medidos (UC):** Calcio y magnesio (cuando no se desglosan en la ecuación).

Para evaluar este equilibrio se utiliza la fórmula matemática del **Anion GAP**, la cual calcula la diferencia entre los cationes medidos y los aniones medidos:

$$Anion\ GAP = ¿$$

La diferencia final entre los aniones y cationes no medidos (UA - UC) equivale al Anion GAP, cuyo rango normal establecido para la especie canina es de 12 a 24 mEq/L.

5. El Efecto Gibbs-Donnan y sus consecuencias osmóticas

Este fenómeno físico ocurre porque las proteínas plasmáticas poseen carga neta negativa y, debido a su gran tamaño, no pueden difundir (atravesar) las paredes de los vasos sanguíneos hacia el tejido intersticial. Esta condición de "aniones fijos" produce dos efectos directos en los vasos sanguíneos:

1. **Atracción y retención de cationes** difusibles (como Na+ y K+) dentro del vaso sanguíneo.
2. **Repulsión de aniones** difusibles (como Cl-) hacia el líquido intersticial fuera del vaso.

La relación matemática de este equilibrio se expresa como:

¿

Consecuencias biofísicas de este efecto:

- **Asimetría de iones:** El compartimento del plasma termina reteniendo aproximadamente un 2% más de cationes totales en comparación con el espacio intersticial ([Cationes] plasma > [Cationes] intersticio).
- **Refuerzo de la presión:** De los 28 mmHg de presión coloidosmótica (oncótica) total que ejercen las proteínas, aproximadamente 9 mmHg no se deben a la proteína en sí, sino al efecto físico de retención de estos iones adicionales.
- **Diferencia osmótica real:** Aunque teóricamente el Líquido Extracelular tiene una osmolaridad general de unos 300 mOsm/L, al corregir los valores reales existe una diferencia física de 1 mOsm/L entre el plasma (282 mOsm/L) y el intersticio (281 mOsm/L). Utilizando la ley ideal de Van't Hoff, 1 mOsm/L de gradiente equivale a una fuerza física de 19.3 mmHg. En las condiciones reales del organismo, esta diferencia neta se traduce en una presión efectiva de

aproximadamente 17 mmHg que retiene de forma constante el agua en el interior de los vasos sanguíneos.

Proteínas Plasmáticas y Compuestos Orgánicos - Sesión 4

1. La Albúmina: Propiedades, Síntesis y Función Osmótica

- **Propiedades Físicas:** Es la fracción proteica dominante, constituyendo el 60% de las proteínas plasmáticas totales. Tiene un peso molecular de 69,000 daltons y posee una carga eléctrica neta negativa (polianiónica). Su origen es 100% de síntesis hepática.
- **Variación entre Especies:** * En humanos, ovejas, cabras y perros: la concentración de albúmina es mayor que la de globulinas (Albúmina > Globulinas).
    - En caballos, cerdos, vacas y gatos: la concentración de ambas es equivalente (Albúmina ≈ Globulinas).
- **Función Osmótica (Presión Oncótica):** La presión oncótica total en el compartimento vascular es de aproximadamente 25 a 28 mmHg y sirve para retener el agua dentro de los vasos sanguíneos. La albúmina es responsable del 80% de este efecto debido a que, al ser una proteína pequeña pero muy numerosa, 1 gramo de albúmina contiene el doble de partículas que 1 gramo de globulina. El endotelio capilar sano es impermeable a ella, confinándola al espacio intravascular.
    - *Desglose de la Presión Oncótica Total (28 mmHg):* Albúmina aporta 22 mmHg y las globulinas aportan 6 mmHg.

2. Albúmina y Globulinas (α y β) como Proteínas de Transporte

- **Transporte por Albúmina:** Funciona como un transportador inespecífico esencial para movilizar sustancias hidrofóbicas o insolubles en el plasma acuoso, tales como ácidos grasos libres (AGNE), bilirrubina, calcio, fármacos, y hormonas tiroideas y esteroideas.
- **Importancia Clínica:** La disminución de albúmina en sangre (hipoalbuminemia) altera el equilibrio de Starling, lo que provoca una filtración excesiva de líquido desde los vasos sanguíneos hacia el espacio intersticial (formación de edema).
- **Globulinas Alfa (α) y Beta (β):** Son producidas al 100% en el hígado. Su función principal es incrementar la solubilidad de lípidos y hormonas (esteroideas y tiroideas) en el plasma y crear reservorios hormonales (donde el complejo proteína-hormona está inactivo, y solo la hormona libre está activa). Ejemplos clave son las lipoproteínas

(compuestas por un núcleo hidrófobo y una apolipoproteína), la transcortina (CBG) y la globulina ligante de tiroxina (TBG).

3. Globulinas de Transporte de Metales e Inmunidad (Gamma)

- **Transporte de Metales y Reciclaje:** Ciertas globulinas específicas previenen el daño oxidativo y evitan la pérdida de metales a través de la filtración renal:
  - **Transferrina:** Transporta de forma segura el Hierro (Fe3+), el cual en estado libre actúa como un oxidante tóxico. Al unirse, el complejo no se filtra en los riñones.
  - **Ceruloplasmina:** Transporta Cobre y cumple funciones enzimáticas.
  - **Haptoglobina:** Se une a la hemoglobina libre para permitir su reciclaje.
- **Globulinas Gamma (γ):** Son los anticuerpos responsables de la inmunidad humoral. Son sintetizadas por los linfocitos B y las células plasmáticas. Se dividen en varios tipos:
  - **IgG:** Es la inmunoglobulina mayoritaria en la circulación general y tiene la capacidad de cruzar la placenta en algunas especies animales.
  - **IgA:** Es la responsable de la defensa inmunológica en las superficies mucosas y en el calostro.
  - Otras variantes incluyen la **IgM** (primer anticuerpo ante una infección), **IgE** (asociada a alérgenos) e **IgD**.

4. Fibrinógeno y Factores de Coagulación

- **Fibrinógeno (Factor I):** Representa el 5% de las proteínas plasmáticas totales y es de síntesis 100% hepática. Es un sustrato soluble que, por acción de la enzima trombina, se transforma en filamentos de fibrina insoluble. Debido a su alto peso molecular, aporta muy poco a la presión oncótica. Un coágulo sanguíneo final está compuesto por la red de fibrina, plaquetas y eritrocitos.
- **Factores de Coagulación:** Bioquímicamente son zimógenos (proenzimas inactivas) que se activan en una reacción en cascada sobre la superficie de los fosfolípidos plaquetarios.
  - Los factores II, VII, IX y X dependen estrictamente de la **Vitamina K** para su síntesis.
  - El ion Calcio (Ca2+, Factor IV) es un cofactor crítico indispensable; sin calcio no ocurre la coagulación (por ello se usan agentes quelantes de calcio in vitro para conservar la sangre sin coagular).

5. Compuestos Nitrogenados No Proteicos (NNP) y Glucemia

- **Compuestos Nitrogenados No Proteicos (NNP):** Son sustancias de desecho o metabólicas que contienen nitrógeno pero no son proteínas (NNP = Urea} + Creatinina + Ácido Úrico + Aminoácidos libres).
    - Urea (BUN): Se sintetiza en el hígado como producto del catabolismo de proteínas y se excreta por el riñón. Sirve como marcador del metabolismo proteico y del equilibrio hídrico.
    - Creatinina: Es un subproducto de la actividad muscular cuya producción es constante según la masa muscular del individuo. Es un marcador estable para evaluar la función de filtración renal.
    - Ácido Úrico: Es el producto final del catabolismo nitrogenado en aves (quienes lo excretan de forma semisólida) y en perros de raza dálmata.
    - *Significado Clínico:* El aumento de estos compuestos en el plasma se denomina **azoemia** e indica una falla en la función renal.
- **Glucemia:** Es la concentración de glucosa en sangre, el sustrato energético principal del organismo. Su nivel se calcula mediante la fórmula: Glucemia = (Ingesta + Glucogenolisis) - Consumo celular.
    - Variación entre Especies: Los niveles normales son notablemente más bajos en animales rumiantes (40-80 mg/dL) en comparación con los animales carnívoros (70-120 mg/dL).
    - Homeostasis y Patología: El equilibrio de la glucosa está regulado por el balance entre las hormonas insulina y glucagón. La deficiencia o falla en este sistema causa la enfermedad de *diabetes mellitus*, caracterizada por niveles altos de glucosa en sangre (hiperglucemia) y una pérdida exagerada de agua por la orina debido al efecto osmótico de la glucosa (diuresis osmótica).

Eritrocito como unidad funcional - Sesión 7

1. Definición y Homeostasis Eritrocitaria

- **Cantidad:** Es la célula más numerosa del cuerpo con ~25 billones, lo que representa el 25% del total celular corporal.
- **Recambio diario:** Se repone 1/120 de la masa total cada 24 horas.
- **Equilibrio dinámico:** Existe una producción medular constante para compensar la senescencia (envejecimiento celular).

- **Mantenimiento:** La producción en la médula ósea es igual a la destrucción en el Sistema Fagocítico Mononuclear (SFM).

2. Morfología Comparada y Optimización Geométrica

- **Mamíferos:** Tienen forma de disco bicóncavo, son anucleados y no poseen orgánulos (con excepción de los camélidos). Sus dimensiones son de 7.5 micrómetros de diámetro por 2 micrómetros de grosor lateral.
- **Aves / Reptiles:** Son células elípticas, nucleadas y de mayor tamaño.
- **Eficiencia de difusión:** La geometría de disco bicóncavo (frente a una esfera) ofrece la **máxima superficie de intercambio** para O2 y CO2, garantizando una distancia mínima de difusión interna.
- **Plasticidad:** Es la capacidad de deformación de la célula sin que se rompa su membrana.

3. Membrana, Citoesqueleto y Tránsito Capilar

- **Estructura:** El esqueleto de la membrana es una red de **Espectrina y Actina** ubicada bajo la bicapa lipídica.
- **Anclaje:** Las proteínas Anquirina y Proteína 3 vinculan el citoesqueleto a la membrana celular.
- **Tránsito:** El diámetro del eritrocito es de 7 µm, pero su citoesqueleto le permite deformarse para pasar por capilares de 4 µm y por los poros de 1 µm del bazo.
- **Reserva de membrana:** Capacidad de hinchamiento osmótico celular sin romper la bicapa lipídica (actúa como un osmómetro).

4. Poiquilocitosis y Viscosidad Sanguínea

- **Poiquilocitosis:** Es la variación anormal en la forma del eritrocito que afecta su reología (flujo).
- **Viscosidad:** Está determinada por el hematocrito y la resistencia celular a la deformación.
- **Impacto hemodinámico:** Los eritrocitos rígidos elevan la fricción interna, aumentando la resistencia vascular y el trabajo del corazón.
- **Consecuencia clínica:** Los eritrocitos rígidos (como los esferocitos) sufren atrapamiento prematuro en los poros esplénicos del bazo, generando hemólisis extravascular y **anemia hemolítica**.

5. Transporte de Oxígeno (O2) y Alosterismo

- **Limitación física:** El O2 es poco soluble en el plasma (0.3 ml/dL). El O2 disuelto representa solo del 1 al 1.5%.

- **Función de la Hemoglobina (Hb):** Incrementa **70 veces** la capacidad de transporte de la sangre. El 99% del O2 sistémico viaja unido al hierro del grupo Hemo. Sin Hb, el corazón tendría que bombear 87 veces más rápido.
- **Estados de la Hb (Alosterismo y Cooperatividad):**
  - **Configuración T (Tensa):** Desoxihemoglobina; posee baja afinidad por el O2.
  - **Configuración R (Relajada):** Oxihemoglobina; posee alta afinidad por el O2.
  - **Cooperatividad:** La unión del primer O2 facilita que se unan los tres siguientes, permitiendo captar O2 masivamente en el pulmón y liberarlo rápido en los tejidos.

6. Transporte de CO2 y Regulación del pH (Amortiguación)

- **Formas de transporte del CO2:**
  - 70% en forma de Bicarbonato (HCO3-), proceso acelerado por la enzima Anhidrasa Carbónica.
  - 23% como Carbaminohemoglobina (CO2 unido a las cadenas proteicas de la Hb).
- **Efecto Haldane:** La desoxigenación de la hemoglobina facilita la captación de CO2.
- **Poder amortiguador:** La Hb es responsable del 60% del poder amortiguador sanguíneo. Los grupos imidazol de la histidina captan los protones H+.
- **Efecto Isohídrico:** La desoxigenación en los tejidos permite capturar protones sin alterar el pH. Por cada 0.7 moles de H+ que se unen a la Hb, se libera 1 mol de O2.
- *Reacción química asociada:* $CO_2 + H_2O \rightleftarrows H_2CO_3 \rightleftarrows H^+ + HCO_3^-$

7. Equilibrio Hídrico Celular

- **En los Tejidos (Hinchamiento Venoso):** El aumento de CO2 provoca la entrada de Cloro (Cl-) a la célula a través del intercambiador Banda 3. Esto eleva la presión osmótica interna y causa la **entrada de agua**. Por este motivo, los eritrocitos venosos son ligeramente más grandes que los arteriales.
- **En el Pulmón:** El CO2 sale de la célula, lo que genera la salida de Cl-, la salida de agua y el consecuente encogimiento del eritrocito.

Biología molecular de la hemoglobina - Sesión 7

1. Estructura del Tetrámero de Hemoglobina (Hb)

- **Arquitectura:** Es una proteína tetramérica compuesta por **4 subunidades** (4 cadenas polipeptídicas, generalmente 2 pares idénticos).
- **Componentes:** Contiene **4 grupos Hemo** (núcleos prostéticos pigmentados), uno por cada cadena de globina.
- **Composición en mamíferos adultos:** 2 cadenas alfa + 2 cadenas beta.
- **Peso Molecular:** ≈ 67,000 - 68,000 Da.
- **Fórmula:**
  $Hb = 4\,x(Globina + Hemo).$

2. Estructura del Grupo Hemo

- **Estructura:** Está formado por un anillo de **protoporfirina IX**.
- **Sitio Activo:** Un átomo de **hierro ferroso (Fe2+)** en el centro del anillo. El hierro debe permanecer en estado Fe2+ para ser funcional; si pasa a estado férrico (Fe3+), se convierte en metahemoglobina (no funcional).
- **Enlaces del Fe2+:** Realiza 6 enlaces en total: 4 con los nitrógenos del anillo, 1 con la histidina proximal y 1 para el O2.
- **Fórmula:**
  $Grupo\,Hemo = Protoporfirina\,IX + Hierro\,Ferroso¿$

3. Oxigenación y Cooperatividad

- **Naturaleza:** La reacción de oxigenación es laxa y reversible.
- **Cooperatividad:** La unión del primer O2 facilita la entrada de los siguientes tres.
- **Transición Alostérica:** Ocurre un cambio del **Estado T** (Tensa / Desoxi-Hb / baja afinidad) al **Estado R** (Relajada / Oxi-Hb / alta afinidad).
- **Capacidad:** Cada molécula de Hb transporta hasta 4 moléculas de O2.

4. Localización Celular de la Biosíntesis

- **Eritroblastos (Médula Ósea):** Realizan el **65%** de la síntesis de Hb.
- **Reticulocitos (Sangre/Médula):** Realizan el **35%** restante.
- **Eritrocito Maduro:** Tiene **0% de síntesis** debido a la ausencia de orgánulos.
- **Requisito:** Se requiere la presencia de mitocondrias y ribosomas activos para la producción.

5. Ruta Química y Regulación del ALA

- **Formación del ALA:** Ocurre en la **matriz mitocondrial** del eritroblasto/reticulocito, uniendo el metabolismo de aminoácidos con el Ciclo de Krebs.
- **Reacción:**
  $Glicina + Succinil-CoA \; d-ALA.$

- **Enzima Crítica (Paso limitante): ALA-sintetasa**, la cual controla la velocidad de toda la ruta del Hemo.
- **Cofactor:** Vitamina B6 (Piridoxina).
- **Regulación:** El exceso de Hemo genera una retroalimentación negativa que inhibe la actividad de la ALA-sintetasa para evitar la acumulación tóxica de porfirinas en la mitocondria.

6. Captación de Hierro y Síntesis del Hemo

- **Transporte e ingreso:** La transferrina plasmática fija el hierro (Fe3+) a los receptores de la membrana celular (TFR) del eritroblasto e ingresa por **endocitosis mediada por receptor**. El receptor y la transferrina se reciclan a la superficie.
- **Destino del hierro:** Se moviliza directamente hacia la matriz mitocondrial.
- **Enzima de síntesis:** La **Ferrocatalasa** (o Hemosintetasa) mitocondrial inserta el hierro ferroso (Fe2+) en el centro del anillo de protoporfirina IX.
- **Reacción final:**

$$\text{Hierro } (\text{Fe2+}) + \text{Protoporfirina IX} \xrightarrow{\text{Ferrocatalasa}} \text{Grupo Hemo.}$$

7. Coordinación Hemo-Globina

- **Acoplamiento:** El grupo Hemo estimula directamente la síntesis proteica de las globinas en los ribosomas.
- **Estequiometría:** Este mecanismo garantiza la proporción exacta de **4 grupos Hemo por cada 4 cadenas proteicas**.
- **Resultado:** Sincronización entre la mitocondria y los ribosomas para producir un tetrámero de hemoglobina maduro y estable.

8. Biología Molecular de la Hemoglobina (Hb)

La imagen explica el mecanismo bioquímico por el cual la hemoglobina transporta oxígeno (O2) y dióxido de carbono (CO2) entre los pulmones y los tejidos corporales.

Propiedades de la Hemoglobina

- Reacción reversible: La unión del O2 a la hemoglobina es débil, lo que permite que el gas se fije o se libere según las necesidades del organismo.
- Cooperatividad: La unión de la primera molécula de O2 aumenta la afinidad de la hemoglobina, facilitando la unión de las siguientes tres moléculas.
- Transición alostérica: Al recibir oxígeno, la proteína cambia su estructura tridimensional del **Estado T** (Tenso o Desoxi-Hb, baja afinidad) al **Estado R** (Relajado u Oxi-Hb, alta afinidad).
- **Capacidad:** Una molécula de hemoglobina puede transportar un máximo de **4 moléculas de O2** de forma simultánea.

Ciclo de Intercambio Gaseoso (Diagrama)

- En los pulmones: Existe una alta concentración de O2. La hemoglobina se une al oxígeno formando oxihemoglobina (HbO2) y libera el CO2 hacia el exterior.
- En los tejidos: Existe una baja concentración de O2 y alta producción de CO2. La HbO2 libera el O2 para las células. El CO2 de desecho celular entra en la sangre, donde se transforma en bicarbonato (HCO3-) y protones (H+), o se une a la hemoglobina (HbCO2) para ser transportado de vuelta a los pulmones.

Biosíntesis de la hemoglobina - Sesión 7

1. Localización Celular de la Síntesis de Hemoglobina (Hb)

La producción de hemoglobina ocurre únicamente en células precursoras que contienen los orgánulos necesarios (mitocondrias y ribosomas activos). Se distribuye de la siguiente manera:

- **Eritroblastos (Médula Ósea):** Realizan el 65% de la síntesis total de hemoglobina.
- **Reticulocitos (Sangre periférica y Médula Ósea):** Realizan el 35% restante de la síntesis.
- **Eritrocito Maduro:** Tiene un **0%** de capacidad de síntesis. Al madurar, la célula pierde todos sus orgánulos (incluyendo mitocondrias y ribosomas), imposibilitando la fabricación de proteínas.

2. Primera Etapa: Formación del Ácido Delta-Aminolevulínico (ALA)

La síntesis de la porción Hemo comienza en el interior de la mitocondria de los eritroblastos y reticulocitos.

- **Sustratos iniciales:** Glicina (aminoácido) y Succinil-CoA (intermediario del ciclo de Krebs).

- **Reacción química:** La enzima ALA-sintetasa combina la glicina y el succinil-CoA, liberando dióxido de carbono (CO_2) y Coenzima A (CoA), para producir Ácido delta-aminolevulínico (ALA).
- **Cofactor requerido:** Esta reacción celular requiere de **Vitamina B6 (Piridoxina)** para poder ejecutarse.
- **Importancia cinética:** La ALA-sintetasa es la **enzima limitante** de la vía; esto significa que la velocidad de todo el proceso de síntesis del Hemo depende directamente de la actividad de esta enzima.

3. Captación e Internalización del Hierro

Para formar el grupo Hemo, la célula debe incorporar hierro desde el exterior mediante un proceso de transporte endocítico:

1. **Transporte y unión:** El hierro plasmático (Fe^{3+}) viaja unido a la proteína transferrina. Esta combinación se acopla a los receptores de transferrina (TFR) ubicados en la membrana celular del eritroblasto.
2. **Endocitosis:** El complejo (Hierro + Transferrina + Receptor) ingresa a la célula dentro de una vesícula llamada endosoma.
3. **Destino celular:** El hierro es liberado del endosoma y se transporta de forma directa hacia la **matriz mitocondrial**.
4. **Reciclaje:** El receptor de membrana y la transferrina libre de hierro (apo-transferrina) regresan a la superficie celular para ser reutilizados.

4. Etapa Final: Síntesis del Grupo Hemo

Una vez que los precursores bioquímicos y el hierro coinciden en la mitocondria, ocurre la reacción final:

- **Sustratos:** Protoporfirina IX y Hierro en estado ferroso (Fe^{2+}).
- **Enzima catalizadora:** Ferrocatalasa (también denominada Hemosintetasa o Ferroquelatasa), localizada en la matriz mitocondrial.
- **Mecanismo:** La enzima inserta un átomo de hierro (Fe^{2+}) en el centro del anillo de la protoporfirina IX.
- **Resultado:** Se obtiene el Grupo Hemo, que es el compuesto químico final encargado de unirse al oxígeno para su transporte gaseoso.

5. Regulación y Coordinación de la Síntesis

El proceso cuenta con mecanismos de control bioquímico para mantener el equilibrio celular y evitar la acumulación de compuestos intermedios:

Retroalimentación Negativa (Inhibición por producto)

- Cuando la concentración de Hemo libre aumenta en exceso, este actúa directamente sobre la enzima ALA-sintetasa, disminuyendo su actividad.

- Objetivo biológico: Detener la producción de precursores (porfirinas) cuando no son necesarios, previniendo así la toxicidad celular por acumulación de porfirinas en la mitocondria.

Coordinación Hemo-Globina

- La presencia de la molécula de Hemo funciona como un estímulo bioquímico que activa la traducción y síntesis de las cadenas proteicas de globina en los ribosomas.
- Relación estequiométrica: Este mecanismo asegura una proporción química exacta: 4 grupos Hemo por cada 4 cadenas de globina, permitiendo el ensamblaje correcto de una molécula de hemoglobina tetramérica funcional y estable.

Homeostasis y ciclo del hierro - Sesión 7

1- Distribución y Compartimentación del Hierro

El hierro dentro del organismo se distribuye en diferentes compartimentos según la función biológica que desempeña:

- **Hierro funcional (60%):** Se localiza en la hemoglobina y su función es el transporte de gases (oxígeno y dióxido de carbono).
- **Hierro de reserva (30%):** Se almacena en las proteínas ferritina y hemosiderina, concentrándose principalmente en el hígado y el bazo.
- **Hierro de transporte (0.1%):** Corresponde al hierro unido a la proteína transferrina dentro del plasma sanguíneo.
- **Otros compartimentos (1%):** Se encuentra integrado en los citocromos y en diversas enzimas oxidativas celular.
- **Cálculo del hierro total:** Hierro Total = Hierro Funcional (Hemoglobina) + Hierro de Reserva (Ferritina) + Hierro de Transporte (Transferrina).

2- Absorción Duodenal y Maquinaria Molecular

La incorporación del hierro proveniente de la dieta ocurre a nivel celular en el sistema digestivo mediante los siguientes componentes:

- **Sitio anatómico:** Se produce en las microvellosidades de las células epiteliales (enterocitos) del duodeno.
- **DcytB (Citocromo b duodenal):** Es una enzima encargada de reducir el hierro férrico (Fe3+) de los alimentos a hierro ferroso (Fe2+), que es la forma química soluble y absorbible.

- **DMT-1 (Transportador de metales divalentes 1):** Es una proteína de membrana que permite el ingreso del Fe2+ desde la luz del intestino hacia el interior del enterocito.
- **Ferroportina:** Es una proteína transportadora localizada en la membrana basolateral del enterocito que se encarga de la exportación del hierro desde la célula hacia el plasma sanguíneo.
- **Hefestina:** Es una ferrooxidasa que facilita la conversión química del hierro para que pueda ser acoplado eficientemente a las proteínas de transporte plasmático.
- **Ruta del flujo molecular:** Luz Intestinal (Fe2+) → DMT-1 → Enterocito → Ferroportina → Plasma sanguíneo.

3- Transporte Plasmático y Protección contra el Daño Oxidativo

Debido a que el hierro libre es químicamente inestable y nocivo, el organismo emplea un sistema de transporte y aislamiento proteico.

Transferrina

- **Naturaleza:** Es una beta-globulina sintetizada y presente en el plasma sanguíneo.
- **Capacidad de fijación:** Cada molécula de transferrina tiene la capacidad de unirse de forma reversible a dos átomos de hierro en estado férrico (Fe3+).
- **Saturación fisiológica:** En condiciones normales, el porcentaje de ocupación de los sitios de unión de la transferrina oscila entre el 30% y el 35%.
- **Función:** Transportar de forma segura el hierro entre los puntos de absorción intestinal, los órganos de depósito y la médula ósea (donde se realiza la producción de eritrocitos o eritropoyesis).
- **Reacción:** Apotransferrina (proteína libre) + 2 Fe3+ ↔ Transferrina (proteína unida al hierro).

4- Prevención del Daño por Radicales Libres

- **Toxicidad del hierro libre:** El hierro que no está unido a proteínas genera especies reactivas de oxígeno (ROS), las cuales desencadenan la producción de radicales libres.
- **Efectos celulares de las ROS:** Provocan daño estructural masivo a través de la peroxidación de lípidos celulares, disfunción mitocondrial, roturas en las cadenas de ADN, desnaturalización de proteínas, alteraciones en el proteasoma, fallas en el sistema inmune y muerte celular.
- **Mecanismo de defensa:** Cuando el hierro se encuentra complejado con la transferrina, se vuelve químicamente inerte. Esto previene el

daño oxidativo en las células del endotelio vascular y en los parénquimas orgánicos.

5- Conservación, Filtración y Almacenamiento Celular

Barrera Renal

- **Exclusión molecular:** El tamaño y peso molecular del complejo de transporte del hierro impiden que este sea filtrado a través del glomérulo renal.
- **Conservación de metales:** Este mecanismo evita la pérdida diaria de hierro por la vía urinaria y protege las células del epitelio tubular del riñón contra la reactividad química del metal.

Ferritina (Almacenamiento Soluble)

- **Estructura macromolecular:** Consiste en una estructura proteica esférica compuesta por 24 subunidades de apoferritina, con un peso molecular aproximado de 450 kDa.
- **Capacidad:** Alberga un núcleo que puede contener hasta aproximadamente 4,000 átomos de hierro.
- **Estado químico:** El hierro se almacena estabilizado en estado férrico (Fe3+).
- **Propiedad metabólica:** Al ser una estructura soluble, permite una movilización rápida y una disponibilidad inmediata del hierro cuando el organismo lo requiere.

Hemosiderina (Almacenamiento Insoluble)

- **Naturaleza:** Se compone de agregados insolubles formados por ferritina parcialmente degradada.
- **Densidad:** Posee una alta concentración de hierro, alcanzando hasta el 50% de su contenido total.
- **Ubicación:** Se almacena de forma estable y a largo plazo dentro del sistema lisosómico.
- **Significado clínico:** Su síntesis se incrementa ante estados de sobrecarga crónica de hierro, donde la capacidad de almacenamiento de la ferritina ha sido rebasada, un proceso denominado hemosiderosis.

6- Órganos de Depósito y Regulación Homeostática

- **Órganos de almacenamiento principal:** El hígado (que actúa como el principal regulador central), el bazo y la médula ósea.
- **Dinámica de equilibrio:** El hierro almacenado en los tejidos mantiene un equilibrio constante con las concentraciones de hierro que circulan en el plasma.

- **Reciclaje de hierro:** El bazo se encarga de la destrucción y degradación de los eritrocitos senescentes (envejecidos) para recuperar el hierro de su hemoglobina y reintegrarlo al ciclo.
- **Regulación endocrina:** El aumento en la saturación de los depósitos de ferritina en el tejido hepático estimula la síntesis y secreción de la hormona **hepcidina**, la cual se encarga de regular negativamente la absorción intestinal y la liberación celular de hierro.

7- Reciclaje de los Eritrocitos: Hemólisis Extravascular

La mayor parte de la eliminación de los eritrocitos envejecidos o dañados se realiza fuera de los vasos sanguíneos mediante un proceso celular regulado.

- **Vía principal:** Entre el **80% y el 90%** de la destrucción fisiológica de los eritrocitos se produce por la vía extravascular.
- **Células efectoras:** Este proceso es ejecutado por los macrófagos que integran el **Sistema Mononuclear Fagocítico (SMF)**.
- **Órganos principales:** La actividad se localiza principalmente en el **bazo**, seguido por el **hígado** y la **médula ósea**.
- **Mecanismo de detección:** Los macrófagos identifican los eritrocitos que deben ser eliminados a través de la pérdida de su deformabilidad celular y por la presencia de cambios químicos en las señales moleculares de su membrana plasmática.

8- Función Biomecánica del Bazo

El bazo actúa como un órgano de selección física para determinar la viabilidad de los eritrocitos circulantes.

- **Componentes estructurales:** El proceso ocurre en la estructura histológica conocida como **pulpa roja** y en los **senos venosos**.
- **Mecanismo físico:** Los eritrocitos son forzados a pasar a través de hendiduras endoteliales estrechas.
- **Criterio de selección celular:** La variable crítica evaluada es la **plasticidad o deformabilidad celular**.
    - **Eritrocito flexible:** Consigue atravesar la hendidura endotelial, ingresa al seno venoso y retorna a la circulación sanguínea sistémica.
    - **Eritrocito rígido:** No puede deformarse lo suficiente, queda retenido físicamente en la hendidura y es fagocitado y digerido por los macrófagos tisulares fijos.

9- Bioquímica del Reciclaje del Hierro

Una vez que el eritrocito es fagocitado, sus componentes moleculares se degradan y se reutilizan.

- **Disociación de la hemoglobina:** La molécula de hemoglobina se divide en sus dos componentes principales:
  - Globina: Se degrada en aminoácidos individuales que son reutilizados para la síntesis de nuevas proteínas.
  - Grupo Hemo**:** Se somete a un procesamiento enzimático.
- **Acción enzimática:** La enzima **hemo oxigenasa microsómica** cataliza la degradación del grupo hemo.
- **Productos resultantes:** La ruptura del grupo hemo produce tres sustancias:
  1. Hierro en estado férrico (Fe3+).
  2. Biliverdina (que posteriormente se reduce a bilirrubina libre, se conjuga en el hígado y se excreta a través de la bilis hacia el intestino en forma de urobilinógeno y estercobilinógeno).
  3. Monóxido de carbono (CO).
- **Destino del hierro:** El hierro recuperado se une a la transferrina plasmática y es transportado de regreso a la médula ósea para la producción de nuevos eritrocitos. El volumen de hierro reciclado por esta vía es significativamente mayor que el volumen de hierro absorbido a través de la dieta diaria.

10- Hemólisis Intravascular y Función de la Haptoglobina

Una fracción menor de los eritrocitos se destruye directamente dentro del torrente circulatorio, activando un mecanismo proteico de contención.

- **Proporción fisiológica:** La hemólisis intravascular representa entre el **10% y el 20%** de la destrucción eritrocitaria normal.
- **Mecanismo de la haptoglobina:** Al romperse el eritrocito en la circulación, se libera hemoglobina libre al plasma. La haptoglobina es una proteína plasmática que se une de forma específica y en una relación estequiométrica 1:1 con dicha hemoglobina libre.
- **Efecto de la unión:** La combinación de ambas proteínas da lugar a un complejo macromolecular de gran tamaño.
- **Función renal:** Al incrementar el tamaño molecular, el complejo hemoglobina-haptoglobina no puede atravesar la barrera de filtración del glomérulo renal, evitando que la hemoglobina libre entre en contacto directo con las estructuras del riñón.

11- Saturación Plasmática y Nefropatía Pigmentaria

Cuando los niveles de hemoglobina libre sobrepasan la capacidad de transporte de las proteínas plasmáticas, se desarrollan patologías renales.

- **Caso clínico (Bovinos):** La ingesta de plantas con compuestos hemolíticos genera una destrucción masiva de eritrocitos, lo que

provoca hemoglobinuria (presencia de hemoglobina en la orina), manifestada visualmente por una coloración rojo oscura.
- **Fisiopatología del daño renal:** La coloración y la presencia de hemoglobina en la orina confirman que la haptoglobina plasmática se ha saturado por completo.
- **Consecuencia:** Al no haber haptoglobina disponible, la hemoglobina libre residual es filtrada por el glomérulo renal y precipita en el interior de los túbulos renales. Esto genera una **nefropatía pigmentaria**, la cual obstruye los túbulos, daña las células epiteliales y puede producir anuria (suspensión de la secreción de orina) y la muerte del animal.

12- Particularidades de la Anemia Ferropénica en Lechones Neonatos

Los porcinos lactantes en sistemas de producción intensiva presentan una alta predisposición biológica a desarrollar deficiencia de hierro debido a factores metabólicos y de manejo.

- **Insuficiencia de depósitos:** Los lechones nacen con reservas de hierro acumuladas en el hígado que son metabólicamente insuficientes para sostener la tasa de producción de eritrocitos requerida.
- **Tasa de crecimiento:** La especie presenta un desarrollo tisular acelerado, multiplicando por cinco su peso corporal durante las primeras tres semanas de vida, lo que incrementa drásticamente la demanda de volumen sanguíneo y hemoglobina.
- **Limitación dietética:** La leche de la cerda posee una concentración baja de hierro, aportando únicamente **1 mg/L**.
- **Efecto del confinamiento:** El alojamiento en instalaciones cerradas con suelos artificiales (concreto o rejillas) elimina la posibilidad de que el lechón realice el comportamiento natural de hozado, privándolo de la absorción incidental de hierro presente en la tierra.
- **Balance de hierro:** La demanda metabólica del lechón es de **7 a 16 mg de hierro por día**, mientras que el suministro lácteo promedio es de solo **1 mg de hierro por día**. Esta disparidad matemática conduce directamente al desarrollo de anemia.

13- Signología Clínica y Prevención: El Fenómeno de los "Thumps"

La deficiencia severa de hierro en lechones genera alteraciones respiratorias y sistémicas evaluables clínicamente.

- **Indicador laboratorial:** Se establece el diagnóstico de anemia cuando los niveles de hemoglobina plasmática descienden por debajo de los **10 g/dL**.
- **Mecanismo de los "Thumps":** Corresponde a un patrón de respiración acelerada, dificultosa y de carácter espasmódico. Este

signo clínico es la consecuencia directa de la anoxia hística (deficiencia de oxígeno en los tejidos del organismo) debida a la falta de hemoglobina funcional para el transporte de gases.
- **Impacto inmunológico:** La carencia de hierro deprime la función del sistema inmunitario, lo que se traduce en un incremento de los índices de morbilidad (frecuencia de enfermedades) y mortalidad en los animales.
- **Protocolo de prevención:** El manejo preventivo estándar consiste en la aplicación de una inyección intramuscular de **100 a 200 mg de hierro** (generalmente en forma de hierro dextrano) al tercer día de vida del lechón para cubrir el déficit del balance mineral.

Bioenergética y senescencia - Sesión 7

1. Metabolismo Energético y Estabilidad Celular

El eritrocito maduro de los mamíferos presenta adaptaciones metabólicas muy específicas debido a la **ausencia de mitocondrias**, lo que le impide realizar el ciclo de Krebs o la fosforilación oxidativa.

- **Ruta principal (Vía de Embden-Meyerhof):** El eritrocito obtiene el 95% de su energía a través de la glucólisis anaerobia. Esta vía convierte la glucosa en lactato con una ganancia neta de 2 moléculas de ATP por cada molécula de glucosa consumida:

$$1\ \text{Glucosa} + 2\ \text{ADP} + 2\ \text{P}_i \rightarrow 2\ \text{Lactato} + 2\ \text{ATP}$$

- **Bomba Na+ / K+ ATP - ase:** Este sistema consume el ATP generado para mantener los gradientes químicos intermembrana: una concentración interna de K+ de 150 mmol/l frente a una concentración externa de Na+ de 140 mmol/l.
- **Control osmótico y arquitectura:** El mantenimiento de este gradiente evita la entrada masiva de agua por ósmosis (lo que provocaría la lisis celular) y preserva la flexibilidad y la disposición ordenada de los lípidos en la membrana plasmática.

2. Vías Metabólicas Secundarias (Desviaciones)

Vía de las Hexosas Monofosfato (Shunt de las Pentosas)

Su función es puramente protectora contra el estrés oxidativo mediante la neutralización de especies reactivas de oxígeno (radicales libres):

1. La enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH) genera NADPH.
2. El NADPH se utiliza para reducir el glutatión oxidado (GSSG) a glutatión reducido (GSH).

3. El GSH reacciona con el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), transformándolo en agua (H_2O) y evitando daños celulares.

Vía de Rapoport-Luebering

Es una desviación de la glucólisis que sintetiza **2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG)** a partir del 1,3-difosfoglicerato en el citosol.

- Costo energético: Su producción sacrifica la obtención de 1 molécula de ATP que de otro modo se habría generado en la glucólisis.
- Regulación gaseosa: El 2,3-DPG se une a los residuos de lisina de las cadenas β de la hemoglobina, disminuyendo su afinidad por el oxígeno (O_2). Esto desplaza la curva de disociación hacia la derecha, facilitando la liberación del oxígeno en los tejidos que presentan hipoxia (baja concentración de O_2).

3. Senescencia y Destrucción del Eritrocito

La vida media del eritrocito varía según la especie (Bovino adulto: 160 días; Perro: 110–122 días; Gato: 68 días; Pollo: 20–30 días). El equilibrio homeostático exige que la producción diaria en la médula ósea sea equivalente a la destrucción en el Sistema Mononuclear Fagocítico (SMF).

El proceso de envejecimiento (Senescencia)

Debido a la ausencia de núcleo y organelos, el eritrocito experimenta un declive enzimático progresivo y es incapaz de sintetizar nuevas proteínas. El proceso físico-químico ocurre en la siguiente secuencia:

$$\downarrow ATP \rightarrow Falla\ bomba\ Na^{+} K^{+} \rightarrow \uparrow Na^{+}_{interno} \rightarrow entrada\ de\ H_2O$$

Este aumento del volumen osmótico altera la reología celular: la célula pierde su forma original de disco biconcavo flexible y se transforma en un **esferocito rígido** incapaz de deformarse al pasar por los capilares del bazo e hígado.

4. Degradación de la Hemoglobina y Metabolismo de la Bilirrubina

Cuando los esferocitos rígidos quedan atrapados, se activa su eliminación y el catabolismo de sus componentes:

Fase Retículo-Endotelial (SMF)

- Fagocitosis: Los macrófagos del bazo y del hígado fagocitan el eritrocito senescente.
- Acción de la Hemo Oxigenasa (HMO): Abre el anillo del grupo Hemo, liberando tres subproductos: Hierro (Fe^{3+}), monóxido de carbono (CO) y biliverdina. El hierro es transportado por la transferrina de regreso a la médula ósea para ser reciclado.
- Reducción: La enzima biliverdina reductasa convierte la biliverdina en bilirrubina libre (indirecta), la cual es insoluble en agua y potencialmente neurotóxica. Esta viaja por la sangre unida de forma

no covalente a la albúmina hacia el hígado. *(Nota: Las especies no mamíferas carecen de esta reductasa y excretan directamente biliverdina).*

Fase Hepática e Intestinal

- **Captación y Conjugación:** El hepatocito absorbe el complejo bilirrubina-albúmina. Dentro de la célula, la bilirrubina libre se une al ácido glucurónico para formar bilirrubina conjugada (directa).
- **Excreción:** Esta nueva forma es hidrosoluble, lo que permite verterla a través de la bilis hacia el intestino, donde se transforma en urobilinógeno y estercobilinógeno para su excreción final en heces y orina.

5. Correlación Clínica: Ictericia

La ictericia es la manifestación clínica de una alteración en este metabolismo y se clasifica según el punto de origen del fallo:

- **Ictericia Hemolítica (Pre-hepática):** Se produce por una destrucción masiva y acelerada de eritrocitos. La cantidad de bilirrubina libre generada sobrepasa la capacidad de captación y procesamiento del hígado, lo que genera un aumento de la **bilirrubina indirecta (libre)** en el plasma.
- **Ictericia Obstructiva (Post-hepática):** Ocurre debido a un bloqueo mecánico en las vías biliares que impide la salida de la bilis. Esto provoca el reflujo de la bilirrubina directa (conjugada) ya procesada de regreso hacia el torrente sanguíneo.

Eritropoyesis y regulación hormonal - Sesión 8

1. Contexto Fisiológico y Objetivo de Aprendizaje

- **Objetivo:** Describir el desarrollo (ontogenia) de la línea eritroide y los procesos de regulación por hormonas que mantienen la estabilidad (homeocinesis) de la cantidad de glóbulos rojos en el organismo.
- **Equilibrio fisiológico:** Para mantener la capacidad de transporte de gases en el cuerpo, la producción diaria de eritrocitos debe ser exactamente igual a la tasa de destrucción de los mismos. La destrucción diaria corresponde a 1/120 de la masa total de glóbulos rojos.

2. Ontogenia de la Eritropoyesis (Fases según su Localización Anatómica)

El proceso de formación de eritrocitos ocurre en tres etapas secuenciales durante el desarrollo:

- **Fase Inicial (Saco Vitelino):** Ocurre durante la vida embrionaria temprana. Los eritrocitos se originan en la pared del saco vitelino, poseen núcleo (hematíes nucleados) y contienen hemoglobina de tipo embrionaria.
- **Fase Fetal (Hígado y Bazo):** Se desarrolla durante el segundo tercio de la gestación. Los órganos principales de producción son el hígado y el bazo. En esta etapa, las células pierden el núcleo (morfología anucleada) y sintetizan hemoglobina fetal, la cual posee una alta afinidad por el oxígeno (O2).
- **Fase Posnatal (Médula Ósea):** Comienza en el tercer trimestre de la gestación y se mantiene durante toda la vida posnatal. El sitio exclusivo de producción es la médula ósea roja (tejido mieloide). En la edad adulta, este tejido se restringe a los huesos planos y a las epífisis de los huesos largos. En esta fase se sintetiza la hemoglobina adulta.

3. Diferenciación Celular: De Célula Madre a Progenitores

- **Célula Madre Hematopoyética Pluripotencial (HSC):** Se localiza en nichos especializados dentro de la médula ósea roja. Posee las propiedades de autorrenovación y multipotencialidad. Su primer paso es la decisión de linaje, dividiéndose en línea linfoide o línea mieloide.
- **Progenitores Comprometidos:** Son células destinadas exclusivamente a transformarse en eritrocitos. Morfológicamente no están diferenciadas (tienen el aspecto de un linfocito pequeño). Se dividen en dos estadios sucesivos:
    1. BFU-E (Unidad Formadora de Brotes Eritroides): Progenitor caracterizado por un crecimiento rápido.
    2. CFU-E (Unidad Formadora de Colonias Eritroides): Progenitor celular que presenta alta sensibilidad a la hormona eritropoyetina (OBA).

4. Fases de Maduración Celular (Precursores)

Cuando la célula CFU-E recibe el estímulo de la eritropoyetina (EPO), se transforma en el primer precursor identificable bajo el microscopio:

- **Proeritroblasto:** Es el primer precursor morfológicamente reconocible. Es una célula de gran tamaño, con un núcleo voluminoso y una alta relación núcleo/citoplasma. En este estadio inicia la síntesis proteica de la hemoglobina.

- **Eritroblasto Basófilo:** Comienza formalmente la síntesis de hemoglobina. Su citoplasma se observa de color azul debido a la alta cantidad de ribosomas.
- **Eritroblasto Policromático:** Presenta una coloración mixta en el citoplasma. En este estadio ocurre la última división celular (mitosis) de la secuencia.
- **Eritroblasto Ortocromático:** El citoplasma se vuelve acidófilo (coloración naranja/roja) debido a que alcanza la máxima concentración de hemoglobina. El núcleo celular se vuelve picnótico (altamente condensado).

Nota sobre la maduración: A lo largo de estos estadios, la mitosis se detiene en la fase policromática, el citoplasma cambia de color (azul → gris → naranja/rojo), la cromatina se condensa y el tamaño de la célula se reduce progresivamente.

5. Expulsión del Núcleo y Estadio de Reticulocito

- **Extrusión Nuclear:** El eritroblasto ortocromático experimenta la expulsión física de su núcleo condensado. Los macrófagos localizados en la médula ósea eliminan este núcleo residual mediante fagocitosis. El resultado es una célula madura pero inmadura denominada reticulocito. Este paso finaliza la diferenciación del núcleo e inicia el periodo de vida celular anucleada.
- **El Reticulocito:** Es una célula que carece de núcleo pero conserva ARN residual y una red de ribosomas, los cuales son visibles mediante métodos de tinción supravital. Su periodo de maduración total es de aproximadamente 48 horas, distribuidas entre la médula ósea y el torrente sanguíneo. La cuantificación de reticulocitos sirve como indicador clínico directo de la actividad de producción de la médula ósea.

6. Regulación por Eritropoyetina (EPO)

- **Naturaleza de la hormona:** La eritropoyetina es una glucoproteína con una masa molecular de 34 kDa. Funciona como un factor de crecimiento específico para la diferenciación de la línea celular roja.
- **Origen anatómico:** El 90% de la producción sistémica de esta hormona se origina en el compartimento renal, mientras que el 10% restante es aportado por el compartimento hepático.

7. Mecanismo de Detección de Oxígeno (Sensor Renal)

- **Células productoras:** La síntesis de EPO es llevada a cabo por los fibroblastos peritubulares, situados en el intersticio de la corteza renal

y la médula externa. Estas células poseen una alta sensibilidad a los cambios en la presión parcial de oxígeno tisular.

- **Estímulo primario:** El factor desencadenante es la hipoxia tisular (disminución de oxígeno en los tejidos), provocada por factores como anemia, hipovolemia, exposición a la altitud o insuficiencia pulmonar.
- **Transducción molecular:** El sensor celular detecta el desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno a través de la proteína HIF-1 (Factor Inducible por Hipoxia-1), la cual es sensible al estado de oxigenación. Ante la ausencia o baja concentración de oxígeno (O2), la subunidad HIF-1α se estabiliza, lo que induce la transcripción del ARN mensajero (mRNA) de la eritropoyetina, generando un aumento en la síntesis de la hormona.

8. Mecanismo de Acción y Efectos de la EPO

La eritropoyetina actúa directamente sobre los receptores específicos localizados en los progenitores CFU-E de la médula ósea, desencadenando los siguientes efectos directos:

1. **Proliferación y Supervivencia:** Estimula los procesos de mitosis incrementando la masa de células mieloides y evita la muerte celular programada (apoptosis) de los precursores en etapas tempranas. Esto da como resultado la producción de proeritroblastos.
2. **Aceleración de la Maduración:** Incrementa la velocidad de tránsito de las células a través de los diferentes estadios eritroblásticos y aumenta la velocidad con la que se incorpora la hemoglobina en el citoplasma. Esto permite que aparezcan nuevos eritrocitos funcionales en la circulación en un lapso menor a una semana.
3. **Aceleración de la Salida Medular:** Incrementa la permeabilidad o el paso de los reticulocitos desde el tejido medular hacia los senos venosos (sistema circulatorio). Este proceso permite elevar la producción hasta 10 veces por encima de los valores basales, manifestándose clínicamente en la sangre como una reticulocitosis.

F. maduración y síntesis de AND - Sesión 8

PARTE 1: Eritropoyesis, Ontogenia y Fases Celulares

1. Contexto Fisiológico y Objetivo de Aprendizaje

- **Objetivo:** Describir la ontogenia (desarrollo) de la línea eritroide y los mecanismos de regulación por hormonas que mantienen la estabilidad (homeocinesis) de la cantidad de glóbulos rojos en el organismo.
- **Equilibrio fisiológico:** Para mantener la capacidad de transporte de gases en el cuerpo, la producción diaria de eritrocitos debe ser numéricamente igual a la tasa de destrucción de los mismos. La

destrucción diaria corresponde a $\frac{1}{120}$ de la masa total de glóbulos rojos.

2. Ontogenia de la Eritropoyesis (Fases según su Localización Anatómica)

El proceso de formación de eritrocitos ocurre en tres etapas secuenciales durante el desarrollo:

- **Fase Inicial (Saco Vitelino):** Ocurre durante la vida embrionaria temprana. Los eritrocitos se originan en la pared del saco vitelino, poseen núcleo (hematíes nucleados) y contienen hemoglobina de tipo embrionaria.
- **Fase Fetal (Hígado y Bazo):** Se desarrolla durante el segundo tercio de la gestación. Los órganos principales de producción son el hígado (órgano maestro) y el bazo. En esta etapa, las células pierden el núcleo (morfología anucleada) y sintetizan hemoglobina fetal, la cual posee una alta afinidad por el oxígeno (O2).
- **Fase Posnatal (Médula Ósea):** Comienza en el tercer trimestre de la gestación y se mantiene durante toda la vida posnatal. El sitio exclusivo de producción es la médula ósea roja (tejido mieloide). En la edad adulta, este tejido se restringe a los huesos planos y a las epífisis de los huesos largos. En esta fase se sintetiza la hemoglobina adulta.

3. Diferenciación Celular: De Célula Madre a Progenitores

- **Célula Madre Hematopoyética Pluripotencial (HSC):** Se localiza en nichos especializados dentro de la médula ósea roja. Posee las propiedades de autorrenovación y multipotencialidad. Su primer paso es la decisión de linaje, dividiéndose en línea linfoide o línea mieloide.
- **Progenitores Comprometidos:** Son células destinadas exclusivamente a transformarse en eritrocitos. Morfológicamente no están diferenciadas (tienen el aspecto de un linfocito pequeño). Se dividen en dos estadios sucesivos:
    1. BFU-E (Unidad Formadora de Brotes Eritroides): Progenitor celular caracterizado por un proceso de crecimiento rápido.
    2. CFU-E (Unidad Formadora de Colonias Eritroides): Progenitor celular que presenta alta sensibilidad a la hormona eritropoyetina (EPO).

4. Fases de Maduración Celular (Precursores)

Cuando la célula CFU-E recibe el estímulo de la eritropoyetina (EPO), se transforma en el primer precursor identificable bajo el microscopio:

- **Proeritroblasto:** Es el primer precursor morfológicamente reconocible. Es una célula de gran tamaño, con un núcleo voluminoso

y una alta relación núcleo/citoplasma. En este estadio inicia la síntesis proteica de la hemoglobina.
- **Eritroblasto Basófilo:** Comienza formalmente la síntesis de hemoglobina (Hb). Su citoplasma se observa de color azul debido a la alta concentración de ribosomas.
- **Eritroblasto Policromático:** Presenta una coloración mixta en el citoplasma. En este estadio ocurre la última división celular (mitosis) de la secuencia.
- **Eritroblasto Ortocromático:** El citoplasma se vuelve acidófilo (coloración naranja/roja) debido a que alcanza la máxima concentración de hemoglobina. El núcleo celular se vuelve picnótico (altamente condensado).

Tendencias generales de la maduración: A lo largo de estos estadios, la mitosis se detiene en la fase policromática, el citoplasma cambia progresivamente de color (Azul → Gris → Naranja/Rojo), la cromatina se condensa y el tamaño de la célula disminuye de forma continua.

5. Expulsión del Núcleo y Estadio de Reticulocito

- **La Expulsión del Núcleo:** El eritroblasto ortocromático experimenta la expulsión física de su núcleo condensado (proceso de extrusión). Los macrófagos localizados en la médula ósea eliminan este núcleo residual mediante fagocitosis. Este paso finaliza la diferenciación del núcleo e inicia el periodo de vida celular anucleada.
- **El Reticulocito:** Es una célula anucleada inmadura que conserva ARN residual y una red de ribosomas, los cuales son identificables mediante métodos de tinción supravital. Su periodo de maduración total dura aproximadamente 48 horas, distribuidas entre la médula ósea y el torrente sanguíneo. Su cuantificación refleja la intensidad de la eritropoyesis medular.

PARTE 2: Regulación por Eritropoyetina (EPO) y Caso Clínico

6. Naturaleza y Origen de la Eritropoyetina (EPO)

- **Naturaleza de la hormona:** La eritropoyetina es una glucoproteína con una masa molecular de 34 kDa. Funciona como un factor de crecimiento específico para la diferenciación de la línea celular roja.
- **Origen anatómico:** El 90% de la producción sistémica de esta hormona se origina en el compartimento renal, mientras que el 10% restante es aportado por el compartimento hepático.

7. Mecanismo de Detección de Oxígeno (Sensor Renal)

- **Células productoras:** La síntesis de EPO es llevada a cabo por los fibroblastos peritubulares, situados en el intersticio de la corteza renal

y la médula externa. Estas células poseen una alta sensibilidad a las fluctuaciones en la presión parcial de oxígeno (O_2) tisular.
- **Estímulo primario:** El factor desencadenante es la hipoxia tisular (disminución de oxígeno en los tejidos), provocada por factores como anemia, hipovolemia, exposición a la altitud o insuficiencia pulmonar.
- **Transducción molecular:** El sensor celular detecta el desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno a través de la proteína HIF-1 (Factor Inducible por Hipoxia-1). Ante la falta de O2, la subunidad HIF-1α se estabiliza, lo que genera una acción genética de inducción de la transcripción del ARN mensajero (mRNA) de la eritropoyetina, provocando un aumento logarítmico en la síntesis de la hormona.

8. Mecanismo de Acción de la EPO en Progenitores (CFU-E)

La eritropoyetina se une a receptores específicos en las células CFU-E de la médula ósea, desencadenando los siguientes tres efectos directos:

1. **Proliferación y Supervivencia:** Estimula los procesos de mitosis incrementando la masa de células mieloides y evita la muerte celular programada (apoptosis) de los precursores jóvenes. Esto da como resultado una formación masiva de proeritroblastos.
2. **Aceleración de la Maduración Eritroide:** Incrementa la velocidad de tránsito de las células a través de los diferentes estadios eritroblásticos y aumenta la velocidad de carga de la hemoglobina en el citoplasma. Esto permite la aparición de nuevos eritrocitos funcionales en la circulación en un lapso menor a una semana.
3. **Aceleración de la Salida Medular (Efecto Reticulocitario):** Facilita el paso físico de los reticulocitos desde el tejido medular hacia los senos venosos de la médula ósea. Este proceso permite elevar la producción hasta 10 veces por encima de los valores basales, manifestándose clínicamente en la sangre como una reticulocitosis que evidencia una respuesta medular efectiva.

9. Planteamiento de Caso Clínico

- **Caso:** En un canino con insuficiencia renal crónica se observa un hematocrito bajo fijado en el 18% (anemia), a pesar de evaluar que su tejido hepático se encuentra completamente sano.
- **Pregunta formulada por la presentación:** ¿Por qué el hígado no puede compensar la falta de EPO renal según Sacristán? *(Nota: la respuesta no viene explícita en el texto de las diapositivas brindadas).*

PARTE 3: Factores de Maduración y Síntesis de ADN (Vitamina B12 y Ácido Fólico)

10. Requisitos Biológicos y Bioquímica Celular

- **Factores de maduración eritrocitaria:** La Cianocobalamina (Vitamina B12) y el Ácido Fólico (Vitamina B9) son indispensables para la maduración final y la replicación nuclear del eritroblasto.
- **Vulnerabilidad celular:** El tejido mieloide es altamente sensible a la deficiencia de estas vitaminas debido a su elevada tasa mitótica (tasa de división celular). Ambas sustancias actúan como coenzimas en la síntesis de precursores del ADN. Una deficiencia de estas genera una falla en la división nuclear, provocando un crecimiento celular anormal.
- **Bioquímica de la síntesis del Trifosfato de Timidina (TTP):** El Folato provee los grupos metilo necesarios para el proceso, mientras que la Vitamina B12 metaboliza y activa al Folato. Los sustratos requeridos para el ADN son Adenina, Guanina, Citosina y Timina. El TTP es indispensable para el ensamble de la doble hélice por la enzima ADN polimerasa.
- **Ruta bioquímica:**

$$\text{Uridilato} \xrightarrow{\text{Folato} + \text{B12}} \text{Timidilato} \rightarrow \text{TTP.}$$

El TTP constituye el eslabón químico limitante para la síntesis de ADN.

11. Falla Mitótica, Macrocitosis y el Factor Intrínseco

- **Asincronía Núcleo-Citoplasma:** Ante la falta de replicación del ADN, el núcleo celular no logra madurar ni dividirse a tiempo; sin embargo, el citoplasma continúa su desarrollo acumulando hemoglobina de manera normal y continua. El eritroblasto crece en volumen pero no realiza la mitosis.
- **Morfología celular resultante:** Da origen a células de gran tamaño llamadas **megaloblastos** (en la médula ósea) y **macrocitos** (en la sangre). Estas células son frágiles, presentan membranas estructuralmente débiles y poseen una vida media corta. Clínicamente, esto se diagnostica como Anemia Megaloblástica o Macrocítica.
- **El Factor Intrínseco (FI):** Es una glucoproteína termoestable sintetizada y secretada por las células parietales (oxínticas) de la mucosa del estómago. Posee una afinidad de unión química específica en una relación 1:1 con la Vitamina B12. Su función es unirse a la Vitamina B12 para constituir un complejo estable que confiere resistencia física contra la degradación provocada por las proteasas pancreáticas.

12. Dinámica Luminal del Tracto Digestivo, Absorción y Transporte

El tránsito y absorción de la Vitamina B12 se divide en los siguientes pasos consecutivos:

- **Fase Gástrica:** La Vitamina B12 proveniente de la dieta se une inicialmente a la Proteína R (Haptocorrina) dentro del estómago, formando el complejo [B12-Prot.R].
- **Fase Duodenal:** Las enzimas pancreáticas realizan la digestión proteolítica de la Proteína R, liberando la Vitamina B12. Inmediatamente ocurre un intercambio donde el Factor Intrínseco (que es la única proteína que sobrevive al ataque enzimático) captura la B12 libre, formando el complejo [B12-FI].
- **Absorción en el Íleon:** El sitio anatómico exclusivo para la absorción es el íleon terminal, el cual cuenta con receptores específicos para reconocer el complejo [B12-FI]. El ingreso de la estructura a la célula epitelial se realiza mediante el mecanismo de endocitosis.
- **Transporte Plasmático:** Una vez dentro del organismo, la Vitamina B12 se disocia del FI y se une a la proteína transportadora Transcobalamina II para permitir su salida hacia el plasma sanguíneo.
- **Rendimiento de absorción:** Si no existe el Factor Intrínseco (FI), el sistema digestivo únicamente posee la capacidad de absorber de forma pasiva entre el 1% y el 2% de la Vitamina B12 total ingerida en la dieta.

13. Índices Hematimétricos y Consecuencias Clínicas de la Deficiencia

- **Marcador Morfológico (VCM):** * En un estado normal, el Volumen Corpuscular Medio (VCM) se encuentra dentro de los rangos de referencia de la especie (por ejemplo, en el canino el rango normal es de 60 a 77 fl).
    - En un estado de deficiencia de Vitamina B12 o Folato (F9), el VCM sobrepasa de forma marcada el límite superior (Macrocitosis).
    - Respecto a la concentración de hemoglobina, la condición suele manifestarse como normocrómica (Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media o CHCM dentro de rangos normales) debido a que la cantidad total de hemoglobina sintetizada es proporcional y adecuada para rellenar el gran volumen de la célula gigante. El marcador definitivo es VCM > Rango de Referencia.

- **Fragilidad Celular y Hemólisis:**
    - Inestabilidad de Membrana: Los macrocitos resultantes poseen estructuras celulares débiles y frágiles.
    - Pérdida de Plasticidad: Las células adquieren una forma ovoidal rígida que imposibilita y dificulta su deformación mecánica para transitar a través de los capilares estrechos de la microcirculación.

- Vida Media Reducida: La supervivencia de estos eritrocitos en el torrente sanguíneo desciende a menos del 50% del tiempo de vida considerado normal para la especie.
- Efecto Mecánico y Sistémico: Al intentar atravesar la red capilar estrecha del bazo, los macrocitos gigantes sufren rupturas estructurales y son eliminados mediante fagocitosis por los macrófagos esplénicos. Esto produce un cuadro de anemia megaloblástica provocado por la combinación simultánea de una baja tasa de producción en la médula ósea y una hemólisis extravascular acelerada en el bazo.

Hematimetría e Índices de Wintrobe- Sesión 8

A continuación se aborda de manera técnica la **hematimetría y los índices de Wintrobe** (valores primarios y hematocrito) en medicina veterinaria, detallando los conceptos, fórmulas, valores de referencia por especie y casos clínicos de interpretación.

1. Recuento Total de Eritrocitos (RBC)

- **Definición y Dinámica:** Se refiere al conteo de glóbulos rojos en la sangre, cuya dinámica está regulada por la homeocinesis (producción y destrucción constante).
- **Unidad de Medida:** Células por microlitro (μL) o milímetro cúbico (mm3).
- **Métodos de determinación:** Manual (empleando un hemocitómetro) o automático (mediante contadores electrónicos).
- **Valores de referencia (Promedio y Rango Completo en 10^6 μL**
  - Perro: 6.8 (Rango: 5.0 – 7.9)
  - Caballo (Sangre caliente): 9.0 (Rango: 7.0 – 12.0)
  - Oveja: 11.0 (Rango: 9.0 – 15.0)
  - Cabra: 13.0 (Rango: 10.0 – 18.0)
  - Bovino: 7.0 (Rango: 5.0 – 10.0)

2. Hemoglobina (Hb): Estructura, Función y Variaciones Fisiológicas

- **Estructura química:** Es un tetrámero compuesto por 4 grupos Hemo y 4 cadenas de Globina. Su sitio activo posee hierro en estado ferroso (Fe2+) para permitir la unión reversible con el oxígeno.
- **Valores promedio:** Entre 12 y 15 g/dL en animales domésticos.
- **Función y Ecuaciones:** Incrementa 60 veces la capacidad de transporte de O2 en comparación con el plasma simple.

- Reacción química: $1\ \text{Mol Hb} + 4\ \text{Mol O}_2 \leftrightarrow \text{Hb(O}_2)_4$
- Capacidad de $\text{O}_2 = \text{Hb (g/dL)} \times 1.34\ \text{mL O}_2/\text{g}$

- **Variaciones Fisiológicas:**
  - Policitemia Relativa: Disminución del volumen plasmático que genera hemoconcentración.
  - Policitemia Absoluta: Incremento real en la producción de eritrocitos (eritropoyesis) debido a hipoxia o procesos tumorales.
  - Esplenocontracción: Mecanismo donde el bazo (reservorio esplénico) aporta hasta un 10% adicional del volumen sanguíneo total. Ocurre mediante la secuencia: *Ejercicio/Hemorragia* → *Descarga Simpática* → *Contracción Esplénica*, aumentando los eritrocitos circulantes y la viscosidad sanguínea. Afecta principalmente a perros y caballos.

3. Hematocrito (Hto) o Volumen Celular Aglomerado (PCV)

- **Definición:** Es la proporción relativa entre las células sanguíneas y el plasma, determinada por separación de densidades mediante centrifugación.
  - **Fórmula:** $\text{Hto}\ (\%) = \left(\frac{\text{Volumen Celular}}{\text{Volumen Sangre Total}} \right) \times 100$
- **Factor de Error:** Existe un "plasma atrapado" (3-4%) entre las células que causa que el Hto medido sea ligeramente superior al real.
- **Técnica de Microcentrifugación:** Emplea sangre completa anticoagulada en tubos capilares que se centrifugan a alta velocidad para lograr el empaquetamiento celular máximo. La lectura se realiza con tablas o reglas micrométricas.
- **Capas de la muestra centrifugada:**
  1. *Fase Líquida:* Plasma (compuesto por 93% agua y 7% proteínas). Su coloración puede denotar patologías como hemólisis (tono rojizo) o ictericia (tono amarillo).
  2. *Capa Intermedia (Buffy coat):* Compuesta por leucocitos y plaquetas (su volumen no altera significativamente el cálculo del Hto).
  3. *Fase Sólida:* Eritrocitos empaquetados.
- **Valores de referencia de Hematocrito por especie (Promedio y Rango Normal %):**
  1. Perro: 45% (35 – 57)
  2. Caballo: 41% (32 – 52)

3. Gato: 37% (30 – 45)
4. Bovino: 35% (24 – 46)
5. Oveja: 35% (24 – 45)
6. Pollo: 30% (22 – 35)

4. Volumen Corpuscular Medio (VCM)

- **Definición:** Corresponde al volumen promedio de un eritrocito individual. Se utiliza para la clasificación morfométrica (tamaño) de las anemias.
- **Unidad de Medida:** Femtolitros (fL), donde 1fL = 10^{-15} Litros
  - Fórmula de Cálculo: $\mathrm{HCM}\ (\mathrm{pg}) = \left(\frac{\text{Hemoglobina g/dL}}{\text{RBC en millones}/\mu\mathrm{L}}\right) \times 10$
    - *Ejemplo:* Con Hb = 15 g/dL y RBC = 6 millones/μL, el cálculo es $(15/6) \times 10 = 25\ \mathrm{pg}$.
- **Valores de referencia (Promedio y Rango Normal en fL):**
  - Perro: 70 (60 – 77)
  - Bovino: 52 (40 – 60)
  - Caballo: 46 (37 – 58)
  - Gato: 45 (39 – 55)
  - Oveja: 34 (28 – 45)
- **Desviaciones Clínicas:**
  - Microcitosis: VCM por debajo del rango normal. Provocado por deficiencia de hierro (Fe) o fallas en la síntesis del grupo Hemo.
  - Macrocitosis: VCM por encima del rango normal. Provocado por deficiencia de vitaminas B12 o B9, o por reticulocitosis (presencia de eritrocitos inmaduros).

5. Hemoglobina Corpuscular Media (HCM)

- **Definición:** Es la masa o peso promedio de la hemoglobina contenida dentro de cada eritrocito. Refleja la carga individual de la proteína de transporte.
- **Unidad de Medida:** Picogramos (pg), donde $1\text{ pg} = 10^{-12}\text{ gramos}$.
  - Fórmula de Cálculo: $\mathrm{HCM}\ (\mathrm{pg}) = \left(\frac{\text{Hemoglobina g/dL}}{\text{RBC en millones}/\mu\mathrm{L}}\right) \times 10$
    - *Ejemplo:* Con Hb = 15 g/dL y RBC = 6 millones/μL, el cálculo es $(15/6) \times 10 = 25\ \mathrm{pg}$.
- **Valores de referencia (Promedio y Rango Normal en pg):**
  - Pollo: 41.0 pg (presenta células grandes y nucleadas)
  - Perro: 22.8 pg (21 – 26)

- Caballo: 15.9 pg (13 – 19)
- Gato: 15.5 pg (13 – 18)
- Vaca: 14.0 pg (11 – 17)
- Oveja: 10.0 pg (8 – 12)

- **Caso Clínico de Interpretación:** Un perro con hemorragia crónica por parásitos presenta $\mathrm{Hb} = 9\ \mathrm{g/dL}$ y $\mathrm{RBC} = 6.2\ \mathrm{millones}/\mu\mathrm{L}$. Al aplicar la fórmula, el resultado es **14.5 pg**. Al compararlo con el rango normal del perro (21-26 pg), el valor se encuentra disminuido, lo que evidencia una baja disponibilidad de hierro para la síntesis de hemoglobina en el paciente.

6. Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media (CHCM)

- **Definición:** Es la relación matemática entre el peso de la hemoglobina y el volumen total del eritrocito, indicando el grado de saturación celular de la proteína. Es el índice hematimétrico más preciso y estable.
- **Unidad de Medida:** Gramos por decilitro (g/dL) o porcentaje (%).

- **Fórmula de Cálculo:** $\mathrm{CHCM}\ (\mathrm{g/dL}) = \left(\frac{\text{Hemoglobina g/dL}}{\text{Hematocrito \%}}\right) \times 100$
  - *Ejemplo:* Con Hb = 15 g/dL y Hto = 50%, el cálculo es $(15/50) \times 100 = 30\ \mathrm{g/dL}$.

- **Valores de referencia (Promedio y Rango Normal en g/dL) - Normocromía:**
  - Caballo: 35 (31 – 37)
  - Perro: 34 (32 – 36)
  - Gato: 33 (30 – 35)
  - Bovino: 33 (30 – 36)
  - Oveja: 32 (31 – 34)
- **Alteración Clínica (Hipocromía):**
  - **Definición:** Descenso de la CHCM por debajo de los valores normales de la especie (generalmente < 30-32g/dL).
  - **Morfología:** Los eritrocitos presentan un halo central pálido ensanchado, denominándose anulocitos.
  - **Etiología:** Indica una falla en la síntesis de hemoglobina, causada primariamente por deficiencia de hierro (ferropenia) secundaria a pérdidas crónicas de sangre, deficiencia de cobre o intoxicación por plomo.

- **Caso Clínico de Interpretación:** Una cabra delgada con parasitosis por *Haemonchus* presenta $\mathrm{Hb} = 4\ \mathrm{g/dL}$ e $\mathrm{Hto} = 12\%$. Al resolver la operación $\left(\frac{4}{12}\right) \times 100$, el resultado de la CHCM es **33.3 g/dL**.

VES e integración de anemias - Sesión 8

1. Biofísica de la Velocidad de Eritrosedimentación (VES)

- **El Potencial Zeta:** Es la fuerza de repulsión electrostática que existe entre los eritrocitos. Se origina por las cargas negativas presentes en su membrana celular (debido al ácido siálico y el glucocáliz). Su función principal es mantener la sangre como una suspensión estable.
- **Dinámica básica:** A **mayor** potencial Zeta, **menor** es la velocidad de caída o sedimentación de los glóbulinos rojos.
- **Efecto de la inflamación:** Ante una lesión, aumentan las proteínas de fase aguda (principalmente **fibrinógeno** y globulinas). Estas proteínas neutralizan las cargas negativas de la membrana, reduciendo el potencial Zeta. Como consecuencia, los eritrocitos se atraen y forman **rouleaux** (pilas de monedas), lo que eleva significativamente la VES.

2. Variaciones de la VES entre Especies

- **Equinos (Caballos):** Tienen una sedimentación fisiológica **extremadamente rápida** porque forman rouleaux de manera espontánea. Los eritrocitos caen en grupos masivos en lugar de individuales, por lo que su lectura se mide en minutos (gran parte de la columna sedimenta en solo 20 minutos).
- **Rumiantes (Vacas):** Tienen una VES casi nula (**0 a 1 mm en la primera hora**) debido a una alta estabilidad en su suspensión y la ausencia total de rouleaux. Por esta razón, **la VES no es útil en vacas como marcador de inflamación**; en su lugar, se debe revisar el leucograma.
- **Perros y Gatos:** Presentan una velocidad lenta o moderada, habitualmente **menor a 10 mm/h**.

3. Clasificación e Integración de las Anemias

A través de la hematimetría y los índices de Wintrobe (VCM y CHCM), se evalúa la morfología celular para identificar la causa de la anemia:

Clasificación (VCM / CHCM)	Significado Fisiológico	Causa Probable Común
Normocítica Normocrómica	Células de tamaño y carga de Hemoglobina (Hb) normales, pero en cantidad insuficiente.	Hemorragia aguda inicial o fase temprana de una enfermedad crónica.
Microcítica Hipocrómica	Células pequeñas y pálidas por una falla directa en la síntesis de Hb.	Deficiencia de Hierro (ferropenia) debida a pérdida crónica de

		sangre.
Macrocítica Normocrómica	Células de gran tamaño con una saturación de Hb adecuada.	Deficiencia de Vitamina B12 o Ácido Fólico (falla en la división nuclear).
Macrocítica Hipocrómica	Células grandes y pálidas (generalmente corresponden a formas inmaduras).	Regeneración medular intensa con salida masiva de reticulocitos.

4. Conceptos Clave de Regulación y Maduración

- **Regulación (EPO):** Cuando los fibroblastos peritubulares renales detectan hipoxia (falta de oxígeno), disparan la liberación de Eritropoyetina (EPO) a través de la vía del factor HIF-1, acelerando la producción de proeritroblastos en la médula.
- **Maduración Sincrónica:** Para evitar que se formen células frágiles, la síntesis de ADN (que depende de las vitaminas B12 y B9) y la síntesis de Hemoglobina (que depende del Hierro) deben ocurrir de manera perfectamente sincronizada.
- **Utilidad de la Hematimetría:** Los índices de Wintrobe se definen como la herramienta biofísica ideal para "ver" indirectamente cómo está funcionando la médula ósea utilizando simplemente una muestra de sangre periférica.

Fisiología de los Leucocitos- Sesión 9

1. Definición, Naturaleza y Objetivos de los Leucocitos

- **Definición:** Los leucocitos (o glóbulos blancos) son unidades celulares completas y nucleadas que actúan como componentes móviles del sistema inmunitario.
- **Proporción y localización:** Constituyen entre el 0.1% y el 0.2% de la masa celular total en los mamíferos. Se encuentran distribuidos en la sangre, la linfa, el líquido cefalorraquídeo (LCR) y los tejidos corporales.
- **Funciones generales:** Brindan protección biológica contra agentes infecciosos y células neoplásicas (tumorales), y se encargan de la eliminación de los restos celulares residuales.
- **Objetivos del estudio:** Categorizar los distintos tipos celulares de la línea blanca y comprender la dinámica de su flujo entre los compartimentos vasculares y tisulares.

2. Clasificación Morfológica y Origen de los Leucocitos

Los leucocitos se dividen según dos criterios estructurales: la presencia o ausencia de gránulos citoplasmáticos específicos y la morfología de su núcleo.

Clasificación Morfológica

- **Granulocitos (Polimorfonucleares):** Presentan gránulos específicos en su citoplasma y un núcleo lobulado o segmentado. Este grupo está integrado por los **neutrófilos**, **eosinófilos** y **basófilos**.
- **Agranulocitos (Mononucleares):** Carecen de gránulos citoplasmáticos específicos y poseen un núcleo único sin segmentaciones. Este grupo está integrado por los **linfocitos** y **monocitos**.

Origen y Diferenciación (Hematopoyesis)

- **Sitio de producción:** En los individuos adultos, los leucocitos se originan en la médula ósea roja a partir de una célula madre sanguínea común (*Blood stem cell*).
- **Divergencia de linajes:**
  - *Linaje Mieloide:* Da origen a las células progenitoras de los granulocitos (a través del mieloblasto) y a los monocitos.
  - *Linaje Linfoide:* Da origen a los linfocitos T, linfocitos B y células NK (a través del linfoblasto).
- **Regulación de la producción:** El proceso está regulado químicamente por interleucinas (IL-1, IL-3, IL-6) y Factores Estimuladores de Colonias (CSF). En condiciones de alta demanda defensiva, los macrófagos maduros liberan Factor de Necrosis Tumoral (TNF) e IL-1, sustancias que incrementan la tasa de producción medular hasta 50 veces.

3. Dinámica de Compartimentos y Cinética Vascular

Dentro del sistema circulatorio, los leucocitos se distribuyen de forma dinámica en dos sectores o fondos comunes (*pools*):

- **Pool Circulante (PC):** Células que se desplazan libremente junto con el flujo sanguíneo por el centro de los vasos. Estas son las células que se cuantifican de forma directa al realizar un hemograma.
- **Pool Marginal (PM):** Células que se encuentran adheridas de forma temporal al endotelio de las paredes vasculares.
- **Proporción entre compartimentos:** La relación cuantitativa entre el PC y el PM es aproximadamente de 1:1 en la mayoría de las especies animales, con excepción de los felinos, en los cuales el pool marginal es mayor. Existe un tránsito de intercambio rápido entre ambos

compartimentos, el cual es estimulado de forma directa por la liberación de adrenalina o por la actividad física.

4. Características y Funciones Específicas por Tipo Celular

Neutrófilos y Heterófilos

- **Neutrófilos:** Presentan un núcleo segmentado que contiene de 3 a 5 lóbulos. Constituyen la primera línea de defensa celular contra las invasiones bacterianas.
- **Heterófilos:** Son el equivalente funcional y biológico de los neutrófilos en las aves, los reptiles y algunas especies de roedores. Se diferencian morfológicamente por poseer gránulos intracitoplasmáticos alargados de color rojo brillante.
- **Mecanismo de Fagocitosis:** Proceso mediante el cual los neutrófilos capturan y destruyen microorganismos. Consta de cuatro fases sucesivas:
    1. *Quimiotaxis:* Atracción unidireccional de la célula hacia el sitio lesivo, mediada por el factor del complemento C5a y quimiocinas.
    2. *Adherencia:* Fijación física al agente biológico facilitada por el proceso de opsonización, en el que intervienen la inmunoglobulina G (IgG) y proteínas del sistema del complemento.
    3. *Ingestión:* Internalización del agente mediante la invaginación de la membrana, dando origen a una vacuola intracelular denominada fagosoma.
    4. *Destrucción:* Fusión del fagosoma con los lisosomas celulares para conformar el fagolisosoma, donde se ejecuta la lisis del patógeno.
- **Estallido Respiratorio:** Proceso biofísico efector para la eliminación bacteriana. Consiste en la activación de la enzima NADPH oxidasa en la membrana celular, lo que eleva el consumo celular de oxígeno de 70 a 100 veces. Esto genera compuestos químicos moleculares con propiedades bactericidas: el anión superóxido (O2-) y el peróxido de hidrógeno (H2O2). Posteriormente, a través de la acción de la enzima mieloperoxidasa (MPO), se sintetiza ácido hipocloroso (HOCl).

Eosinófilos y Basófilos

- **Eosinófilos:** Células caracterizadas por gránulos citoplasmáticos de color rojo-anaranjado. Su función principal es la acción larvicida frente a parásitos (mediada por la proteína básica y catiónica) y la

modulación de los procesos alérgicos mediante la liberación de la enzima histaminasa.

- **Basófilos:** Corresponden al tipo leucocitario con menor presencia en la circulación (<0.5%). Tienen gránulos densos de color violeta oscuro que contienen mediadores químicos como histamina (vasodilatador), heparina (anticoagulante) y serotonina. Funcionan como células de alarma sistémica.
- **Interacción funcional:** Ambos tipos celulares actúan bajo un principio de equilibrio homeostático; los basófilos inician la respuesta inflamatoria y los eosinófilos la amortiguan o controlan.

Linfocitos y Monocitos

- **Linfocitos:** Células de dimensiones reducidas con un núcleo esférico y denso. Son las células responsables de la respuesta inmunitaria adaptativa o específica. Se subdividen en:
    - *Linfocitos T:* Responsables de la inmunidad mediada por células. Incluyen a las variantes citotóxicas (que inducen lisis celular por medio de perforinas) y colaboradoras (que secretan citocinas reguladoras).
    - *Linfocitos B:* Responsables de la inmunidad de base humoral. Se diferencian en células plasmáticas especializadas en la síntesis y secreción de anticuerpos o inmunoglobulinas (Ig).
    - *Células de Memoria:* Subpoblación celular de larga vida que persiste en el organismo para mediar respuestas inmunitarias secundarias rápidas ante una reexposición al antígeno.
- **Monocitos:** Son los leucocitos de mayor tamaño y poseen un núcleo con hendidura central (forma arriñonada). Permanecen temporalmente en el torrente sanguíneo como células en tránsito hacia los órganos y tejidos corporales.
- **Sistema Mononuclear Fagocítico (SMF):** Al abandonar los vasos sanguíneos, los monocitos se establecen en los tejidos y se diferencian en macrófagos fijos. Estos reciben denominaciones particulares según su ubicación: células de Kupffer en el hígado, macrófagos alveolares en el pulmón e histiocitos en el tejido conectivo. Sus funciones principales son la fagocitosis reiterada, la presentación de antígenos a los linfocitos y la síntesis de IL-1 (sustancia inductora del centro termorregulador para la producción de fiebre).

5. Fórmulas Leucocitarias y Variaciones Filogenéticas

La distribución porcentual de los leucocitos en el torrente sanguíneo está determinada estrictamente por la especie animal bajo evaluación:

- **Fórmula Neutrofílica:** El porcentaje de neutrófilos es cuantitativamente superior al de linfocitos. Es la condición fisiológica normal en **perros**, **gatos** y **caballos**, donde los neutrófilos representan entre el 60% y el 75% del total de la población leucocitaria.
- **Fórmula Linfocitaria:** El porcentaje de linfocitos es cuantitativamente superior al de neutrófilos. Es la condición fisiológica normal en **rumiantes**, **cerdos** y **aves**, donde los linfocitos constituyen entre el 60% y el 70% de las células blancas. En las aves se verifica la particularidad de contar con heterófilos en sustitución de los neutrófilos.

6. Interpretación del Leucograma y Variaciones Clínicas

Alteraciones Cuantitativas Generales

- **Leucocitosis:** Incremento del número neto absoluto de leucocitos en la sangre circulante. Sus causas clínicas e inducciones fisiológicas comprenden infecciones bacterianas, estrés mediado por la liberación de adrenalina y el ejercicio físico.
- **Leucopenia:** Reducción del número neto absoluto de leucocitos en el torrente sanguíneo. Se presenta de forma secundaria a fases iniciales de infecciones virales, estados de septicemia o cuadros de toxemia sistémica.
- **Leucocitosis Fisiológica:** Fenómeno hemodinámico en el cual ocurre un desplazamiento masivo de leucocitos desde el pool marginal hacia el pool circulante, elevando los valores del hemograma sin que exista una estimulación activa de la producción en la médula ósea.

Valores Absolutos frente a Valores Relativos

- **Valor Relativo:** Expresa únicamente la proporción de cada tipo celular en forma de porcentaje (%) respecto a la totalidad de los leucocitos contados.
- **Valor Absoluto:** Representa la cuantía medible real de células de una estirpe específica por microlitro de sangre (μL). Su obtención analítica se realiza mediante la aplicación del Recuento Total de Leucocitos (RTL) en la siguiente fórmula:

$$\text{Valor Absoluto} = \frac{\text{RTL} \times \text{Valor Relativo (\%)}}{100}$$

Variaciones en la Segmentación Nuclear Neutrofílica

- **Desviación a la Izquierda:** Presencia observable de formas inmaduras de neutrófilos (denominadas células en banda o cayados) en la sangre periférica. Representa la liberación anticipada desde la médula ósea debido a una demanda defensiva aguda, como ocurre en infecciones bacterianas de curso agudo.
- **Desviación a la Derecha:** Presencia de neutrófilos con un número excesivo de lobulaciones en su núcleo (hipersegmentados). Indica la permanencia prolongada de células viejas dentro del compartimento circulatorio.

Trombocitos - Sesión 9

1. Origen, Trombopoyesis y Regulación

Origen y Características Generales

- **Definición y Naturaleza:** Las plaquetas de los mamíferos no son células completas, sino fragmentos citoplasmáticos delimitados por una membrana plasmática.
- **Origen Anatómico:** Se originan a partir de una célula progenitora llamada **megacariocito**, la cual se localiza en la médula ósea roja.
- **Proceso de Formación (Trombopoyesis):** Consiste en la diferenciación y maduración de la línea celular:

  $$Célula\ madre\ unipotencial \rightarrow Megacarioblasto \rightarrow Megacariocito \rightarrow Plaquetas$$

  Las plaquetas se liberan mediante la extrusión (desprendimiento) de prolongaciones del megacariocito llamadas proplaquetas.
- **Ciclo de Vida:** Tienen una vida media de **5 a 10 días** en la circulación sanguínea. Su eliminación y destrucción se lleva a cabo en el bazo.

Regulación Hormonal

- **Hormona Principal:** La **Trombopoyetina (TPO)** es la hormona encargada de estimular la producción de plaquetas.
- **Sitios de Síntesis:** Se produce principalmente en el **hígado** y, en menor medida, en el **riñón**.
- **Mecanismo de Retroalimentación:**
  - Recuento plaquetario bajo: Hay menos plaquetas circulantes para captar la TPO, lo que incrementa los niveles de TPO libre en sangre. Esto estimula la médula ósea para producir más megacariocitos y plaquetas.
  - Recuento plaquetario alto: Las plaquetas circulantes captan y degradan la TPO disponible, disminuyendo el estímulo en la médula ósea y reduciendo la producción.

2. Ultraestructura de la Plaqueta

Membrana y Sistemas Canaliculares

- **Glucocálix:** Capa externa de la membrana rica en glicoproteínas receptoras específicas, principalmente **GPIb** y **GPIb/IIIa**, esenciales para la adhesión y agregación plaquetaria.
- **Sistema Canalicular Abierto (SCA):** Invaginaciones profundas de la membrana plasmática hacia el interior de la plaqueta. Su función es incrementar el área de superficie de la célula y servir como vía de transporte para facilitar la secreción de sus gránulos.
- **Sistema Tubular Denso:** Estructura interna que funciona como el reservorio principal de iones de Calcio (Ca2+), necesarios para los procesos de activación y contracción.
- **Fosfolípidos:** Tras la activación plaquetaria, se produce una translocación en la membrana que expone la **fosfatidilserina** hacia el exterior, proporcionando una superficie catalítica para los factores de coagulación.

Citoesqueleto y Gránulos Internos

- **Proteínas Contráctiles:** Contiene **actina, miosina y trombostenina**, proteínas responsables de la contracción y cambio de forma de la plaqueta durante la activación y la retracción del coágulo.
- **Microtúbulos:** Dispuestos en un anillo periférico compuesto de **tubulina**, el cual mantiene la morfología discoide característica de la plaqueta en estado de reposo.
- **Gránulos Alfa (α):** Estructuras de almacenamiento que contienen el Factor de Von Willebrand (FvW), Fibrinógeno y el Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGF).
- **Gránulos Densos:** Almacenan moléculas pequeñas indispensables para la señalización y reclutamiento: ADP, ATP, Serotonina y Calcio.

3. Fisiología Comparada y Correlación Clínica

Trombocitos Nucleados (No mamíferos)

- **Especies:** Aves, reptiles y peces no poseen plaquetas fragmentadas; en su lugar, tienen **trombocitos nucleados** (células completas con núcleo).
- **Morfología:** Son células fusiformes (forma de huso) y presentan un tamaño mayor que las plaquetas de los mamíferos.
- **Función Dual:** Además de cumplir con la función hemostática (detener hemorragias), participan activamente en el sistema inmune innato mediante la capacidad de realizar **fagocitosis** (ingestión de patógenos).

- **Importancia Fisiológica:** Son especialmente críticos en las aves para contrarrestar y manejar la alta presión arterial sistémica de este grupo taxonómico.

Trombocitopenia

- **Definición:** Condición clínica caracterizada por el descenso del recuento total de plaquetas en sangre por debajo del rango de referencia establecido para la especie.
- **Signos Clínicos:** Se manifiesta mediante hemorragias superficiales debidas al fallo de la hemostasia primaria (incapacidad de sellar las micro-rupturas diarias de los vasos sanguíneos pequeños):
    - Petequias: Pequeñas manchas puntiformes de color rojo o púrpura en la piel o mucosas.
    - Equimosis: Hematomas superficiales de mayor extensión.

4. Funciones no Hemostáticas y Metabolismo

Participación en Inflamación y Angiogénesis

- **Puente Inmunitario:** Las plaquetas se adhieren a las zonas de lesión endotelial y reclutan activamente a los leucocitos (glóbulos blancos) hacia el tejido afectado.
- **Liberación de Mediadores:** Secretan citoquinas y quimiocinas que causan la activación quimiotáctica de neutrófilos y monocitos.
- **Actividad Antimicrobiana:** Sintetizan y liberan péptidos antimicrobianos que destruyen bacterias de forma directa.
- **Angiogénesis:** Estimulan la formación de nuevos vasos sanguíneos mediante la secreción del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF).

Reparación Tisular Mediada por PDGF

- **Mecanismo:** El Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGF) actúa como un mitógeno (estimulador de la división celular).
- **Acciones Celulares:** * Induce la proliferación de fibroblastos para incrementar la síntesis de colágeno.
    - Estimula la división y migración de las células musculares lisas de la pared vascular.
- **Resultado Final:** Promueve la cicatrización al reemplazar progresivamente el tapón provisional de fibrina por tejido conectivo estable.

La Plaqueta como Unidad Metabólica

- **Autonomía Energética:** A pesar de carecer de núcleo en mamíferos, poseen **mitocondrias** funcionales para generar ATP y reservas de **glucógeno** para el metabolismo de la glucosa.
- **Capacidad Biosintética:** Llevan a cabo la síntesis activa de eicosanoides, específicamente **Tromboxano A2 (TXA2)**, a partir del ácido araquidónico tras recibir estímulos de activación.
- **Versatilidad Funcional:** Actúan de forma simultánea en tres ejes biológicos: la hemostasia (formación de trombos), la defensa orgánica (fagocitosis y señalización inmunológica) y la reparación de tejidos (secreción de factores de crecimiento).

Hemostasia y coagulación - Sesión 9

1. Hemostasia Primaria

La hemostasia es el conjunto de mecanismos fisiológicos que el organismo utiliza para detener la pérdida de sangre tras una lesión en un vaso sanguíneo, manteniendo al mismo tiempo la fluidez de la sangre circulante. Se compone de dos fases iniciales:

Fase Vascular (Espasmo Vascular)

- **Mecanismo:** Se produce una contracción inmediata de las fibras de músculo liso de la pared del vaso sanguíneo dañado.
- **Estímulos desencadenantes:** * *Reflejo miógeno:* Respuesta mecánica directa del músculo liso ante el traumatismo físico.
    - *Factores humorales:* Liberación de sustancias vasoconstrictoras locales, principalmente serotonina y Tromboxano A2 (TX A2), secretadas por las plaquetas.
- **Objetivo:** Reducir el diámetro del vaso sanguíneo para disminuir el flujo de sangre en la zona afectada y facilitar la oclusión.

Fase Plaquetaria (Formación del tapón plaquetario)

En condiciones normales, el endotelio sano intacto repele la adherencia de las plaquetas debido a sus cargas eléctricas negativas y a la secreción de prostaciclina (PGI2). Ante una lesión, el proceso se divide en tres pasos:

1. Adhesión plaquetaria: La rotura del vaso expone el colágeno subendotelial. El Factor de von Willebrand (FvW) se une a este colágeno expuesto, y a su vez, el receptor de la superficie plaquetaria llamado Glicoproteína Ib (GPIb) se une al FvW, fijando la plaqueta a la lesión.
2. Activación y secreción plaquetaria: Las plaquetas fijadas experimentan un cambio conformacional, emitiendo pseudópodos para aumentar su

área de contacto. El incremento del calcio (Ca2+) citosólico estimula la degranulación (exocitosis de sus gránulos), liberando:
    - *ADP (Adenosín difosfato):* Sustancia química que induce el reclutamiento de más plaquetas circulantes.
    - *TXA2:* Agente vasoconstrictor y estimulante de la agregación.
    - *Serotonina:* Molécula que refuerza la vasoconstricción local.
3. Agregación plaquetaria: Proceso de unión entre plaquetas. El fibrinógeno presente en el plasma se une a los receptores Glicoproteína IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) de plaquetas adyacentes, formando un entramado celular o tapón plaquetario provisional. El endotelio sano circundante secreta PGI2 para delimitar esta agregación exclusivamente al sitio de la lesión.

Farmacología Clínica: Acción de la Aspirina

- **Mecanismo:** Inhibición irreversible de la enzima ciclooxigenasa-1 (COX-1) en las plaquetas.
- **Efecto:** Bloquea la síntesis de Tromboxano A2 (TX A2).
- **Consecuencia:** Reducción de la capacidad de agregación plaquetaria, lo que prolonga el tiempo de sangrado. Se utiliza clínicamente para prevenir la formación de trombos arteriales en la medicina de pequeños animales.

2. Hemostasia Secundaria (Coagulación)

Su objetivo es estabilizar y consolidar el tapón plaquetario provisional mediante la conversión de fibrinógeno soluble en una red insoluble de fibrina.

Características de los Factores de Coagulación

- **Naturaleza:** Son macromoléculas proteicas, en su mayoría proenzimas (zimógenos) que requieren una ruptura proteolítica para activarse.
- **Origen:** Se sintetizan principalmente en el tejido hepático.
- **Nomenclatura:** Se identifican con números romanos según su orden de descubrimiento. La forma activa se denota con el sufijo "a" (por ejemplo, Factor Xa).

Cascada Clásica de Coagulación (Vías de Activación)

- **Vía Extrínseca:** Se inicia fuera del torrente sanguíneo cuando el Factor Tisular (FT) entra en contacto con el Factor VII tras un traumatismo tisular. Es una vía de activación rápida.
- **Vía Intrínseca:** Se inicia en el interior del vaso por el contacto del Factor XII con superficies biológicas cargadas negativamente (como el colágeno expuesto). Es un proceso más lento.

- **Vía Común:** Punto de convergencia donde las vías intrínseca y extrínseca activan al Factor X. El Factor Xa procesa la protrombina para transformarla en trombina.

Modelo Celular Moderno

Este modelo fisiológico integra la cascada en tres fases continuas que ocurren sobre superficies celulares específicas:

1. **Iniciación:** Ocurre en membranas de células que expresan Factor Tisular (como fibroblastos subendoteliales), generando cantidades mínimas de trombina.
2. **Amplificación:** La pequeña cantidad de trombina generada activa las plaquetas adyacentes y rompe proteolíticamente los cofactores V, VIII y XI en la superficie plaquetaria.
3. **Propagación:** Ocurre sobre la membrana de las plaquetas activadas (que exponen fosfolípidos con carga negativa como la fosfatidilserina). Aquí se ensamblan los complejos enzimáticos que producen una generación masiva de trombina.

Mecanismo del Complejo Protrombinasa y la Trombina

- El **Complejo Protrombinasa** está constituido por el Factor Xa, el Factor Va, iones de Calcio (Ca2+) y fosfolípidos de la membrana celular. Su función metabólica es la escisión enzimática de la Protrombina (Factor II) en Trombina (Factor IIa).
- **Efectos multifactoriales de la Trombina:**
  - Convierte el Fibrinógeno en Fibrina.
  - Activa plaquetas mediante retroalimentación positiva.
  - Activa los Factores de coagulación V, VIII, XI y XIII.

Polimerización de la Fibrina

- **Paso 1:** La trombina escinde los fibrinopéptidos de la molécula de Fibrinógeno.
- **Paso 2:** Se forman monómeros de fibrina.
- **Paso 3:** Los monómeros se asocian de forma espontánea mediante enlaces de hidrógeno (malla de fibrina laxa).
- **Paso 4:** El Factor XIIIa, activado por la trombina en presencia de Calcio (Ca2+), cataliza la formación de enlaces covalentes intermoleculares, consolidando la red de fibrina de forma estable.

Cofactores Bioquímicos Requeridos

- **Calcio (Factor IV):** Ion indispensable para permitir el anclaje electrostático de los factores de coagulación a los fosfolípidos aniónicos de las membranas celulares.

- **Vitamina K:** Actúa como cofactor en la enzima hepática encargada de la gamma-carboxilación de los residuos de ácido glutámico en los factores II, VII, IX y X. Sin esta modificación química, los factores no pueden fijar los iones de calcio ni unirse a las membranas celulares.

3. Pruebas de Laboratorio y Deficiencias Clínicas

Pruebas diagnósticas básicas

- **Tiempo de Protrombina (TP):** Evalúa la integridad funcional de la Vía Extrínseca y de la Vía Común. Es un parámetro muy sensible a reducciones del Factor VII.
- **Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (TPTa):** Evalúa la integridad funcional de la Vía Intrínseca y de la Vía Común. Detecta deficiencias de los Factores VIII, IX, XI y XII.

Patologías Hemorrágicas (Hemofilias)

- **Hemofilia A:** Deficiencia congénita o adquirida del Factor VIII. Es la coagulopatía hereditaria más común registrada en la especie canina.
- **Hemofilia B (Enfermedad de Christmas):** Deficiencia funcional del Factor IX.
- **Manifestaciones clínicas:** Las deficiencias de la hemostasia secundaria producen hemorragias masivas y cavitarias profundas (hematomas intramusculares y hemartrosis o sangrado articular). Clínicamente se diferencian de los defectos de la hemostasia primaria, los cuales producen hemorragias superficiales puntiformes en piel y mucosas (petequias).

4. Fibrinólisis y Regulación de la Coagulación

Fibrinólisis (Degradación enzimática del coágulo)

Es el proceso encargado de disolver la red de fibrina una vez que la pared del vaso sanguíneo ha sido reparada.

- **Mecanismo central:** La proenzima endotelial o plasmática Plasminógeno (inactiva) se convierte en Plasmina (activa).
- **Activadores:**
  - *t-PA (Activador de Tejido Plasminógeno):* Sintetizado por las células endoteliales, ejerce su acción principal en el compartimento intravascular.
  - *u-PA (Activador tipo Uroquinasa):* Actúa preferentemente en el medio extravascular.
- **Productos de Degradación de la Fibrina (PDF):** Fragmentos solubles liberados por la acción hidrolítica de la plasmina sobre la fibrina y el fibrinógeno. Los PDF ejercen un efecto anticoagulante local al inhibir competitivamente a la trombina.

- **Dímero-D:** Fragmento molecular específico que resulta únicamente de la degradación de la fibrina que ya había sido estabilizada covalentemente por el Factor XIIIa. Se emplea en clínica veterinaria y humana como un biomarcador específico de procesos trombóticos activos.

Anticoagulantes Naturales (Sistemas de Regulación)
Son mecanismos bioquímicos que restringen la coagulación al área lesionada y evitan la trombosis sistémica:

- **Antitrombina III (ATIII):** Glicoproteína plasmática que inhibe directamente a la Trombina y a las formas activas de los factores IXa, Xa, XIa y XIIa.
- **Sistema de la Proteína C y Proteína S:** Complejo proteico dependiente de Vitamina K. La Proteína C activada degrada de forma selectiva los cofactores esenciales Va y VIIIa, deteniendo la amplificación de la cascada.
- **Trombomodulina:** Receptor proteico de la superficie de las células endoteliales sanas. Se une a la trombina circulante y modifica su especificidad de sustrato: pierde su capacidad procoagulante y pasa a ser un activador directo de la Proteína C.

5. Hemostasia y Coagulación: Prevención en el Endotelio Sano

Estructura de una arteria típica

El diagrama de la izquierda ilustra las tres capas principales (túnicas) de la pared de una arteria, desde el interior hacia el exterior:

- **Túnica Íntima:** La capa más interna, compuesta por el endotelio (que está en contacto directo con la sangre), su lámina basal y el tejido conectivo subendotelial.

- **Túnica Media:** La capa intermedia, compuesta por células de músculo liso (*músculo liso*) y fibras elásticas.

- **Túnica Adventicia:** La capa protectora más externa, que contiene sus propios vasos sanguíneos pequeños (*vasa vasorum*) y nervios.

Mecanismos anticoagulantes del endotelio sano

El texto de la derecha define los cuatro mecanismos distintos que impiden la formación de coágulos sanguíneos cuando la pared del vaso no está dañada:

- **Cargas Negativas *:* El** glicocálix (una capa de carbohidratos en la superficie endotelial) posee una carga eléctrica negativa que repele

electrostáticamente las plaquetas, impidiendo que se adhieran a la pared.

- **Prostaciclina (PGI2):** Un compuesto químico sintetizado por las células endoteliales que funciona como un potente inhibidor de la agregación plaquetaria.
- **Óxido nítrico (NO):** Un gas liberado por el endotelio que mantiene la vasodilatación (manteniendo el vaso ensanchado) y previene la adhesión plaquetaria.
- **TFPI (Inhibidor de la vía del factor tisular):** Una proteína que inhibe la vía extrínseca de la cascada de coagulación bloqueando directamente el complejo molecular inicial (FT-VIIa).

Inmunología básica - Sesión 9

1. Inmunología Básica y Conceptos Generales

El sistema inmunitario identifica y reacciona ante estructuras moleculares específicas en la sangre mediante los siguientes componentes:

- **Antígeno:** Moléculas (principalmente glucoproteínas y glicolípidos) ubicadas en el glucocáliz de la membrana celular del eritrocito (glóbulo rojo). Determinan el tipo de sangre.
- **Aglutininas:** Anticuerpos libres en el plasma sanguíneo (de los isotipos IgM o IgG) con especificidad biológica para unirse a antígenos que el organismo reconoce como extraños.
- **Aglutinación:** Reacción física microscópica o macroscópica en la que los anticuerpos se enlazan con los antígenos de múltiples eritrocitos a la vez, formando grumos celulares.
- **Hemólisis:** Destrucción y ruptura de la membrana del eritrocito. Este proceso está mediado por la activación de las proteínas del sistema del complemento tras la unión antígeno-anticuerpo.

El Modelo Humano (Sistemas ABO y Rh)

Se utiliza como base comparativa para la medicina veterinaria:

- **Sistema ABO:** Clasificación determinada por los carbohidratos terminales presentes en el antígeno H.
- **Sistema Rh (D):** Clasificación basada en la presencia o ausencia de una proteína de membrana con alta capacidad inmunogénica (capacidad de provocar una respuesta inmune).

2. Grupos Sanguíneos en Veterinaria

Pequeños Animales (Perro y Gato)

- **Perros:** Utilizan el sistema **DEA (Dog Erythrocyte Antigen)**. El antígeno de mayor relevancia clínica es el **DEA 1.1**.
    - *Donante universal:* Aquellos caninos clasificados como **DEA 1.1 Negativo**.
    - *Nomenclatura:* Existe una equivalencia entre la nomenclatura moderna (DEA-1.1 al DEA-8) y la antigua (A1, A2, B, C, D, F, Tr, He).
- **Gatos:** Utilizan el **Sistema A, B y AB**. A diferencia de los perros, los felinos poseen anticuerpos naturales preexistentes muy potentes en su plasma.
    - *Peligro clínico:* Los gatos con genotipo o fenotipo **tipo B** poseen anticuerpos circulantes preformados contra el antígeno A (anti-A). Estos anticuerpos son altamente letales desde el nacimiento si entran en contacto con sangre tipo A.

Grandes Animales

- **Caballos:** Poseen **8 sistemas genéticos principales** (A, C, D, K, P, Q, T, U), lo que genera más de 400,000 combinaciones antigénicas posibles.
- **Vacas:** Poseen **11 sistemas principales**, siendo el **B** y el **J** los de mayor importancia. El sistema B presenta una alta complejidad con más de 60 antígenos distintos.
- **Antígeno J:** Es una molécula lipídica soluble en plasma que se absorbe de forma pasiva en la superficie del eritrocito, no una proteína estructural propia de la membrana.

3. Patología Clínica y Pruebas de Compatibilidad

Isoeritrólisis Neonatal en Potros

Es una patología inmunomediada que afecta a los equinos recién nacidos:

- **Mecanismo:** Destrucción de los eritrocitos del potro neonato provocada por la absorción de anticuerpos maternos específicos contra los antígenos del propio potro (frecuentemente contra los antígenos Aa o Qa).
- **Vía de transmisión:** Los anticuerpos se transfieren al ingerir el calostro (primera leche materna) en las primeras horas de vida.
- **Manifestaciones clínicas:** Ictericia (coloración amarilla de mucosas por liberación de bilirrubina), debilidad severa y muerte del animal dentro de las primeras 48 horas postparto.

Pruebas de Compatibilidad Sanguínea (Crossmatching)

Procedimientos de laboratorio para prevenir reacciones transfusionales:

- **Prueba Mayor (Major Crossmatch):** Se mezclan **eritrocitos del donante + suero del receptor**. Evalúa si el plasma del paciente receptor contiene anticuerpos preexistentes capaces de destruir los glóbulos rojos que va a recibir.
- **Prueba Menor (Minor Crossmatch):** Se mezcla **suero del donante + eritrocitos del receptor**. Evalúa si el plasma del donante contiene anticuerpos contra las células del receptor.
- **Reacción Hemolítica Transfusional:** Efecto adverso severo en caso de incompatibilidad. Clínicamente se manifiesta con icteria, hemoglobinuria (presencia de hemoglobina en la orina debido a la destrucción masiva de glóbulos rojos) y potencial fallo renal agudo.